

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
10. April 2003 (10.04.2003)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
PCT WO 03/028719 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/404**,
31/4439, 31/4245, 31/506, 31/4178, C07D 209/42, 401/12,
405/12, 417/12, 403/12, 417/06

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT**; 51368 Leverkusen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/10349

(22) Internationales Anmeldedatum:
16. September 2002 (16.09.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 47 672.8 27. September 2001 (27.09.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE];
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **ERGÜDEN**,
Jens-Kerim [DE/DE]; Bertolt-Brecht-Str. 2, 42489
Wülfrath (DE). **KRAHN**, Thomas [DE/DE]; Wiener
Str. 29, 58135 Hagen (DE). **SCHRÖDER**, Chris-
tian [DE/DE]; Kirchhofstr. 121, 42327 Wuppertal
(DE). **STASCH**, Johannes-Peter [DE/DE]; Alfred-No-
bel-Str. 109, 42651 Solingen (DE). **WEIGAND**, Stefan
[DE/DE]; Rückertweg 35, 42115 Wuppertal (DE). **WILD**,
Hanno [DE/DE]; Ausblick 128, 42113 Wuppertal (DE).
BRANDS, Michael [DE/DE]; Kinderbusch 6b, 42329
Wuppertal (DE). **SIEGEL**, Stephan [DE/DE]; Neue
Friedrichstr. 59, 42105 Wuppertal (DE). **HEIMBACH**,
Dirk [DE/DE]; An der Kaiserburg 13, 40629 Düsseldorf
(DE). **KELDENICH**, Jörg [DE/DE]; Damaschkeweg 49,
42113 Wuppertal (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

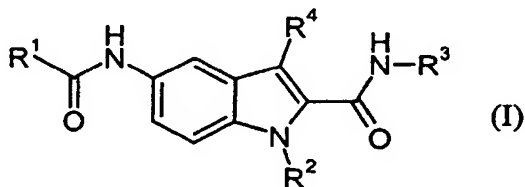
Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED 2,5-DIAMIDOINDOLES AS ECE INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE 2,5-DIAMIDOINDOLE ALS ECE-INHIBITOREN ZUR BEHANDLUNG VON KARDIOVASKULÄREN ERKRANKUNGEN



(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I), to a method for the production thereof, and to the use of the same as pharmaceuticals for the treatment of diseases in humans and/or animals.

(57) Zusammenfassung: Es werden Verbindungen der Formel (I) beschrieben, ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel bei der Behandlung von Erkrankungen bei Menschen und/oder Tieren.



Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

SUBSTITUIERTE 2,5-DIAMIDOINDOLE ALS ECE-INHIBITOREN ZUR BEHANDLUNG VON
KARDIOVASKULÄREN ERKRANKUNGEN

Die vorliegende Erfindung betrifft 2,5-Diamidoindol-Derivate, ein Verfahren zu ihrer
5 Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel bei der Behandlung von Er-
krankungen bei Menschen und/oder Tieren.

Endothelzellen sowie eine Vielzahl weiterer Zelltypen produzieren Endothelin (ET),
ein Polypeptidhormon mit 21 Aminosäureresten. Endothelin ist ein potenter
10 Vasokonstriktor, der aus dem Prohormon „Big Endothelin“ (bET, 38 Aminosäure-
reste) durch Spaltung der Peptidbindung zwischen Trp 21 und Val 22 gebildet wird.
Die Umwandlung von Prohormon bET in die aktive Form ET erfolgt durch eine
Metalloprotease, das Endothelinkonversionsenzym (ECE). Durch Inhibition von
ECE wird also die Konversion von bET zum biologisch aktiven ET verhindert.

15 ET ist ein potenter Konstriktor arterieller and venöser Gefäße. Deshalb ist anzu-
nehmen, dass abnorme ET Level direkt an der Pathophysiologie verschiedener
Erkrankungen beteiligt sind. Erhöhte Endothelinspiegel werden bei kardiovaskulären
Erkrankungen wie essentieller, pulmonaler und maligner Hypertonie, bei fortge-
20 schrittener Atherosklerose, Herzinfarkt, Herz- und Nierenversagen beobachtet
(Miyachi T, Masaki T.; Pathophysiology of endothelin in the cardiovascular system.
Annu Rev Physiol. 1999;61:391-415). Zusätzliche Hinweise ergeben sich aus der
Analyse verschiedener Tiermodelle für ischämische Erkrankungen wie Angina
pectoris, Herzinfarkt und Schlaganfall und für kardiale Arrhythmie und renale Dys-
25 funktion. Die Reduktion von ET-Spiegeln führt bei diesen unterschiedlichen Krank-
heitsbildern zu einer Verringerung pathologischer Parameter.

Deshalb ist anzunehmen, dass die Behandlung der oben beschriebenen Erkrankungen
mit ECE-Inhibitoren zu einer Verbesserung führt (Otter W., Kentsch M.; Endothelin
30 converting enzyme inhibitors, Current opinion in Cardiovascular, Pulmonary &
Renal Investigational drugs 2000 2(4):316-329).

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen insbesondere der oben beschriebenen Erkrankungen.

5

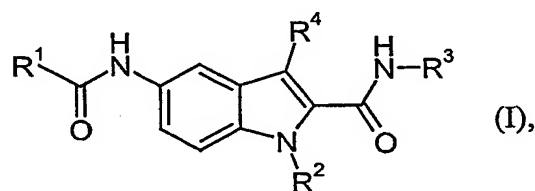
Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung wird durch Verbindungen der Formel (I) gelöst, die als ECE-Inhibitoren wirken.

10

Strukturell ähnliche Verbindungen sind in anderen Indikationen bzw. für andere Wirkmechanismen bekannt. So beschreibt beispielsweise WO 99/33800 Indol-Derivate als Faktor Xa-Inhibitoren, WO 94/14434 beschreibt Indol-Derivate als Endothelinrezeptor-Antagonisten und EP-A 0 655 439 beschreibt Glycoprotein IIB/IIIA-Antagonisten zur Inhibition der Blutplättchen-Aggregation.

15

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I)



in welcher

20

R^1 für (C_5-C_{15}) -Alkyl, (C_5-C_{15}) -Alkenyl oder $(CH_2)_nG$ steht,

worin

25

G für Cycloalkyl oder für einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus mit einem oder zwei Sauerstoffatomen steht,

n für 0 bis 4 steht und

Alkyl, Alkenyl und G gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Amino, Alkylamino, Alkylcarbonylamino und Alkylaminocarbonyl, substituiert sind,

R^2 für (C_1-C_8) -Alkyl, $(CH_2)_m$ Cycloalkyl, $(CH_2)_m$ Heterocyclyl, $(CH_2)_m$ Aryl oder $(CH_2)_m$ Heteroaryl steht,

worin

m für 0 bis 4 steht und

Alkyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxycarbonyl, Amino, Alkylamino, Alkylcarbonylamino, Alkylaminocarbonyl, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino, substituiert sind,

R^3 für $(CH_2)_o$ Cycloalkyl, $(CH_2)_o$ Heterocyclyl, $(CH_2)_o$ Aryl oder $(CH_2)_o$ Heteroaryl steht,

worin

o für 0 bis 4 steht und

Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano,

Nitro, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Amino, Alkylamino, Alkylcarbonylamino, Alkylaminocarbonyl, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino, substituiert sind,

5 R^4 für Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl, $(CH_2)_p$ Cycloalkyl, $(CH_2)_p$ Heterocyclyl, $(CH_2)_p$ Aryl oder $(CH_2)_p$ Heteroaryl steht,

worin

10 p für 0 bis 4 steht und

Alkyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, 15 Cyano, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Amino, Alkylamino, Alkylcarbonylamino, Alkylaminocarbonyl Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino, substituiert sind,

20 und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Die Verbindungen der Formel (I) können in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere) oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die 25 Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemat-Formen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen. Gleichmaßen betrifft die vorliegende Erfindung auch die übrigen Tautomeren der Verbindungen der Formel (I) und deren Salze.

Salze der Verbindungen der Formel (I) können physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Trifluoressigsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoessäure.

Als Salze können auch Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin oder Methylpiperidin.

Als Hydrate bzw. Solvate werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der Formel (I) bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Hydratation mit Wasser oder Koordination mit Lösungsmittelmolekülen eine Molekül-Verbindung bzw. einen Komplex bilden. Beispiele für Hydrate sind Sesquihydrate, Monohydrate, Dihydrate oder Trihydrate. Gleichmaßen kommen auch die Hydrate bzw. Solvate von Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen in Betracht.

Außerdem umfasst die Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Als Prodrugs werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der Formel (I) bezeichnet, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch unter physiologischen Bedingungen in die entsprechende biologisch aktive Form überführt werden können (beispielsweise metabolisch oder solvolytisch).

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders angegeben, die folgende Bedeutung:

Alkyl steht für geradliniges oder verzweigtes Alkyl und umfasst, wenn nicht anders angegeben, C₁-C₆-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl.

- 5 (C₅-C₁₅)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkyl steht für geradliniges oder verzweigtes Alkyl mit 5 bis 15, 1 bis 8 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Neopentyl, Isoamyl.

- 10 Cycloalkyl umfasst gesättigte Kohlenwasserstoffreste mit bis zu 14 C-Atomen, nämlich monocyclisches C₃-C₁₂-Cycloalkyl, vorzugsweise C₃-C₈-Cycloalkyl, wie z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl, und polycyclisches Alkyl, d.h. vorzugsweise bicyclisches und tri-
15 cyclisches, gegebenenfalls spirocyclisches C₇-C₁₄-Cycloalkyl, wie z.B. Bicyclo[2.2.1]-hept-1-yl, Bicyclo[2.2.1]-hept-2-yl, Bicyclo[2.2.1]-hept-7-yl, Bicyclo[2.2.2]-oct-2-yl, Bicyclo[3.2.1]-oct-2-yl, Bicyclo[3.2.2]-non-2-yl und Adamantyl.

Aryl steht für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

- 20 Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest insbesondere mit 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, der über ein Sauerstoffatom gebunden ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, t-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

- 25 Alkylthio steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest insbesondere mit 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, der über ein Schwefelatom gebunden ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylthioest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylthio, Ethylthio,
30 n-Propylthio, Isopropylthio, t-Butylthio, n-Pentylthio und n-Hexylthio.

Alkoxy-carbonyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxy-carbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy-carbonyl, Ethoxy-carbonyl, n-Propoxy-carbonyl, Isopropoxy-carbonyl und t-Butoxy-carbonyl.

Alkyl-amino steht für eine Amino-Gruppe, die einen geradkettigen oder verzweigten bzw. zwei gleiche oder verschiedene geradkettige oder verzweigte Alkylsubstituenten mit vorzugsweise jeweils 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatome aufweist. Bevorzugt sind geradkettige oder verzweigte Alkyl-amino-Reste mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl-amino, Ethyl-amino, n-Propyl-amino, Isopropyl-amino, t-Butyl-amino, n-Pentyl-amino, n-Hexyl-amino, *N,N*-Dimethyl-amino, *N,N*-Diethyl-amino, *N*-Ethyl-*N*-methyl-amino, *N*-Methyl-*N*-n-propyl-amino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propyl-amino, *N*-t-Butyl-*N*-methyl-amino, *N*-Ethyl-*N*-n-pentyl-amino und *N*-n-Hexyl-*N*-methyl-amino.

Alkyl-carbonyl-amino (Acyl-amino) steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten über eine Carbonylgruppe verknüpften Alkylrest, der vorzugsweise 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Monoacyl-amino-Rest mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Acetamido, Propionamido, n-Butyramido und Pivaloylamido.

Alkyl-aminocarbonyl steht für eine Amino-Gruppe, die über eine Carbonylgruppe verknüpft ist und die einen geradkettigen oder verzweigten bzw. zwei gleiche oder verschiedene geradkettige oder verzweigte Alkylsubstituenten mit vorzugsweise jeweils 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatomen aufweist. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl-aminocarbonyl, Ethyl-aminocarbonyl, Isopropyl-aminocarbonyl, t-Butyl-aminocarbonyl, *N,N*-Dimethyl-aminocarbonyl, *N,N*-Diethyl-aminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-methyl-aminocarbonyl und *N*-t-Butyl-*N*-methyl-aminocarbonyl.

Heteroaryl steht für einen 5- bis 10-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Pyridyl, Pyrimidyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, N-Triazolyl, Oxazolyl oder Imidazolyl. Bevorzugt sind Pyridyl, Furyl, Thiazolyl und N-Triazolyl.

5

Heterocyclyl steht für einen gegebenenfalls über ein Stickstoffatom gebundenen 3- bis 8- gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten Heterocyclus, der bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, O und N enthalten kann. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Morpholinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Methylpiperazinyl, Thiomorpholinyl, Pyrrolidinyl, sowie 3-, 7- und 8-gliedrige Heterocyclen, wie beispielsweise Aziridine (z.B. 1-Azacyclopropan-1-yl), Azetidine (z.B. 1-Azacyclobutan-1-yl) und Azepine (z.B. 1-Azepan-1-yl) ein. Die ungesättigten Vertreter können 1 bis 2 Doppelbindungen im Ring enthalten.

10

15 Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom oder Jod, wobei Fluor und Chlor bevorzugt sind, wenn nichts anderes angegeben ist.

Alkylaminosulfonyl steht für eine Amino-Gruppe, die über eine Sulfonylgruppe verknüpft ist und die einen geradkettigen oder verzweigten bzw. zwei gleiche oder verschiedene geradkettige oder verzweigte Alkylsubstituenten mit vorzugsweise 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatomen aufweist. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylaminosulfonyl, Ethylaminosulfonyl, Isopropylaminosulfonyl, t-Butylaminosulfonyl, *N,N*-Dimethylaminosulfonyl, *N,N*-Diethylaminosulfonyl, *N*-Ethyl-*N*-methylaminosulfonyl und *N*-t-Butyl-*N*-methylaminosulfonyl.

20

25

Alkylsulfonylamino steht für eine Sulfonyl-Gruppe, die über eine Amino-Gruppe verknüpft ist und die einen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten mit vorzugsweise 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatomen aufweist. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylsulfonylamino, Ethylsulfonylamino, Isopropylsulfonylamino, t-Butylsulfonylamino.

30

Die oben aufgeführten allgemeinen oder in Vorzugsbereichen angegebenen Restdefinitionen gelten sowohl für die Endprodukte der Formel (I) als auch entsprechend für die jeweils zur Herstellung benötigten Ausgangsstoffe bzw. Zwischenprodukte.

5 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für (C_5-C_{15}) -Alkyl oder $(CH_2)_n$ Cycloalkyl steht,

worin

10

n für 0 bis 4 steht und

Alkyl und Cycloalkyl gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbonylamino und Alkylaminocarbonyl, substituiert sind,

15

R^2 für (C_1-C_8) -Alkyl, $(CH_2)_m$ Cycloalkyl, $(CH_2)_m$ Heterocyclyl, $(CH_2)_m$ Aryl oder $(CH_2)_m$ Heteroaryl steht,

20

worin

m für 0 bis 4 steht und

25

Alkyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxycarbonyl, Amino, Alkylamino, Alkylcarbonylamino, Alkylaminocarbonyl, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino, substituiert sind,

30

R^3 für $(CH_2)_o$ Cycloalkyl, $(CH_2)_o$ Heterocyclyl, $(CH_2)_o$ Aryl oder $(CH_2)_o$ Heteroaryl steht,

5 worin

o für 0 bis 4 steht und

10 Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Hydroxycarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Amino, Alkylamino, Alkylcarbonylamino, Alkylaminocarbonyl Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino, substituiert sind,

15

R^4 für Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl, $(CH_2)_p$ Cycloalkyl, $(CH_2)_p$ Heterocyclyl, $(CH_2)_p$ Aryl oder $(CH_2)_p$ Heteroaryl steht,

worin

20

p für 0 bis 4 steht und

25

Alkyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Hydroxycarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Amino, Alkylamino, Alkylcarbonylamino, Alkylaminocarbonyl Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino, substituiert sind,

30

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

5 R^1 für Neopentyl, (Bicyclo[2.2.1]heptyl)methyl, Cyclohexylmethyl, Cyclobutylmethyl, Cyclopentylmethyl, 2,2-Dimethyl-1-butyl, 2-Ethyl-2-methyl-1-butyl, (1-Methylcyclopentyl)methyl, 1-Methylcyclohexyl, 4-Hydroxy-2,2-dimethyl-1-butyl oder 2,2-Dimethyl-1-but-3-enyl steht,

10 R^2 für (C_1-C_4) -Alkyl, das durch Hydroxy oder Fluor substituiert sein kann oder für Benzyl, das gegebenenfalls durch 1 oder 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Fluor, Chlor, Brom, Methyl und Trifluormethyl substituiert ist, steht,

15 R^3 für Phenyl, Pyridyl oder Pyrimidyl steht, die ihrerseits gegebenenfalls durch einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe von Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, Amino, Hydroxy, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_3) -Alkylcarbonylamino und Mono- (C_1-C_4) -Alkylaminocarbonyl substituiert sind,

20 R^4 für Wasserstoff steht

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

25 R^1 für Neopentyl steht.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

30 R^2 für Benzyl steht, das bis zu zweifach, unabhängig voneinander, durch Alkyl oder Halogen, bevorzugt Fluor, substituiert sein kann.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

5 R^3 für Phenyl steht, das bis zu zweifach, unabhängig voneinander, durch Alkyl oder Alkoxy substituiert sein kann.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

10 R^3 für Phenyl, Pyridyl oder Pyrimidyl steht,

die ihrerseits gegebenenfalls durch einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe von Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, Amino, Hydroxy, Hydroxycarbonyl, (C₁-C₃)-Alkyl-carbonylamino und Mono-(C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl substituiert sind.

15 Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^4 für Wasserstoff steht.

20 Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

25 R^1 für (C₅-C₁₀)-Alkyl oder (CH₂)_n(C₄-C₇)-Cycloalkyl, bevorzugt (CH₂)_nCyclobutyl, (CH₂)_nCyclopentyl, (CH₂)_nCyclohexyl oder (CH₂)_nBicyclo[2.2.1]-heptyl, steht,

worin

30 n für 1 bis 3 steht und

Alkyl und Cycloalkyl, gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbonylamino und Alkylaminocarbonyl, substituiert sind,

R^2 für (C_1-C_4) -Alkyl, $(CH_2)_m$ Cycloalkyl oder $(CH_2)_m$ Aryl steht,

worin

m für 0 bis 4 steht und

Alkyl, Cycloalkyl, und Aryl gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Amino, Alkylamino, Alkylcarbonylamino und Alkylaminocarbonyl, substituiert sind,

R^3 für $(CH_2)_o$ Aryl oder $(CH_2)_o$ Heteroaryl steht,

worin

o für 0 bis 3 steht und

Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Amino, Alkylamino, Alkylcarbonylamino und Alkylaminocarbonyl, substituiert sind,

R^4 für Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl oder $(CH_2)_p$ Aryl steht,

worin

p für 1 bis 4 steht und

Alkyl, und Aryl gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Alkylcarbonylamino und Alkylaminocarbonyl, substituiert sind,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

R^1 für Neopentyl, Bicyclo[2.2.1]heptyl, Cyclohexylmethyl, Cyclobutylmethyl, Cyclopentylmethyl, 2,2-Dimethyl-4-butyl, 2,2-Dimethyl-1-butyl oder 2-Ethyl-2-methyl-1-butyl steht, die ihrerseits gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, Cyano, Alkyl, Alkoxy, Alkylcarbonylamino und Alkylaminocarbonyl, substituiert sind,

R^2 für (C_1-C_4) -Alkyl oder $(CH_2)_m$ Phenyl steht,

worin

m für 0 bis 4 steht und

Alkyl und Phenyl gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Alkyl, Alkoxy, Alkylcarbonylamino und Alkylaminocarbonyl, substituiert sind,

R³ für (CH₂)₀Phenyl, (CH₂)₀Pyridyl, (CH₂)₀Thienyl oder (CH₂)₀Pyrimidyl steht,

worin

5

o für 0 bis 3 steht und

Phenyl, Pyridyl, Thienyl und Pyrimidyl ihrerseits gegebenenfalls durch 1 bis
3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe
von Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Alkyl-
carbonylamino und Alkylaminocarbonyl, substituiert sind,

10

R⁴ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

15

worin Alkyl gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, unabhängig vonein-
ander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen und Trifluormethyl, substi-
tuiert ist,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

20

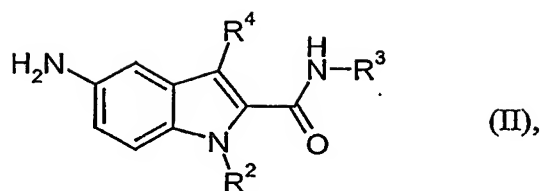
Ebenfalls besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der
oben genannten Vorzugsbereiche.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der
Verbindungen der Formel (I), dass dadurch gekennzeichnet ist, dass man entweder

25

[A] Verbindungen der Formel (II)

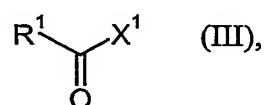
- 16 -



in welcher

5 R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Verbindungen der Formel (III)



10

in welcher

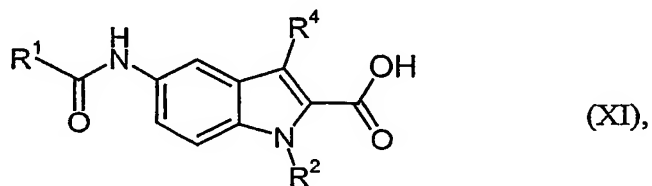
R^1 die oben angegebene Bedeutung aufweist und

15 X^1 für Halogen, bevorzugt Brom oder Chlor, oder Hydroxy steht,

oder

[B] Verbindungen der Formel (XI)

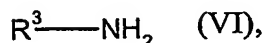
20



in welcher

R^1 , R^2 und R^4 die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Verbindungen der Formel (VI)



in welcher

R^3 die oben angegebene Bedeutung aufweist,

zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt.

Im Verfahrensschritt A für den Fall, dass X^1 für Halogen steht, erfolgt die Umsetzung in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 50°C bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 1,2-Dimethoxyethan, 2-Butanon, Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Pyridin oder Hexamethylphosphorsäuretriamid, bevorzugt sind Dioxan oder Methylenchlorid.

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Amide wie Lithiumdiisopropylamid, oder andere Basen wie DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt Diisopropylethylamin oder Triethylamin.

Im Verfahrensschritt A für den Fall, dass X¹ für Hydroxy steht, sowie im Verfahrensschritt B erfolgt die Umsetzung von Verbindung (II) mit Verbindung (III) bzw. von Verbindung (XI) mit Verbindung (VI) zu Verbindungen der Formel (I) in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart von üblichen Kondensationsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 50°C bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 1,2-Dimethoxyethan, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt sind Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, 1,2-Dichlorethan oder Methylenchlorid.

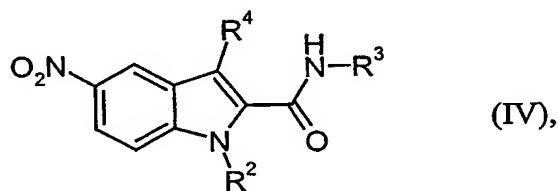
Übliche Kondensationsmittel sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N','-Dipropyl-, N,N','-Diisopropyl-, N,N','-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyloxy-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU), oder 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt),

oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluoro-phosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.

Bevorzugt ist die Kombination von N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) und Triethylamin; O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HATU) und Triethylamin oder N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) und 4-Dimethylaminopyridin in Dimethylformamid oder Carbonyldiimidazol in 1,2-Dichlorethan.

Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (II) aus [A] setzt man Verbindungen der Formel (IV)



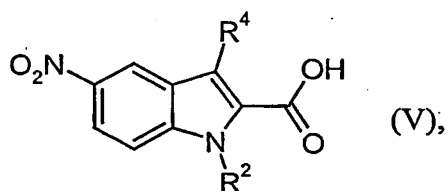
in welcher

R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Reduktionsmitteln in inerten Lösungsmitteln um.

Verbindungen der Formel (IV) können auf zwei unterschiedlichen Wegen hergestellt werden.

[A 1] Zum einen setzt man Verbindungen der Formel (V)



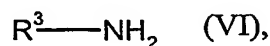
5

in welcher

R^2 und R^4 die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

10

entweder mit Verbindungen der Formel (VI)



in welcher

15

R^3 die oben angegebene Bedeutung aufweist,

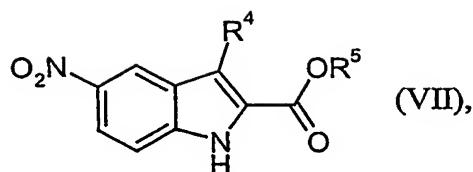
unter den für die Umsetzung von Verbindungen der Formel (II) mit Verbindungen der Formel (III) zu Verbindungen der Formel (I) beschriebenen Reaktionsbedingungen für den Fall, dass X^1 für Hydroxy steht, um.

20

Oder es werden Verbindungen der Formel (V) zunächst mit Thionylchlorid und anschließend mit Verbindungen der Formel (VI) in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, umgesetzt.

25

Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (V), setzt man Verbindungen der Formel (VII),



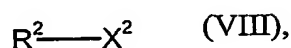
in welcher

5

R^4 die oben angegebene Bedeutung aufweist und

R^5 für Alkyl, bevorzugt Methyl oder Ethyl, steht,

10 mit Verbindungen der Formel (VIII),



in welcher

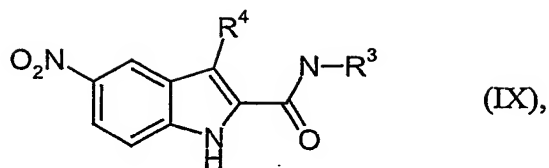
15

R^2 die oben angegebene Bedeutung aufweist und

X^2 für Halogen, bevorzugt Brom oder Chlor, steht,

20 in Gegenwart einer Base, in inerten Lösungsmitteln, in einem ein- oder zweistufigen Verfahren um. Beim zweistufigen Verfahren wird im ersten Schritt am Indolstickstoffatom alkyliert und in einem zweiten Schritt, nach einem Wechsel der Base, der Ester zur Säure verseift.

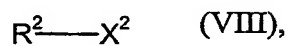
25 [A 2] Zum anderen können Verbindungen der Formel (IV) hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel (IX)



in welcher

5 R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Verbindungen der Formel (VIII),



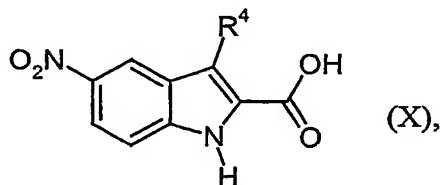
10

in welcher

R^2 und X^2 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

15 in Gegenwart einer Base, in inerten Lösungsmitteln umgesetzt.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel (IX) setzt man Verbindungen der Formel (X)



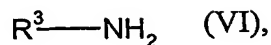
20

in welcher

R^4 die oben angegebene Bedeutung aufweist,

25

entweder mit Verbindungen der Formel (VI)



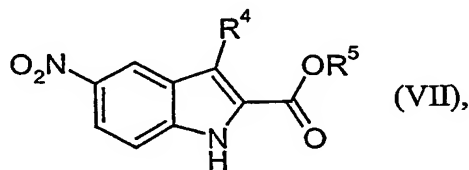
5 in welcher

R^3 die oben angegebene Bedeutung aufweist,

10 unter den für die Umsetzung von Verbindungen der Formel (II) mit Verbindungen der Formel (III) zu Verbindungen der Formel (I) beschriebenen Reaktionsbedingungen für den Fall, dass X^1 für Hydroxy steht, um.

15 Oder es werden Verbindungen der Formel (X) zunächst mit Thionylchlorid und anschließend mit Verbindungen der Formel (VI) in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, umgesetzt.

Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (X) wird die Esterfunktion von Verbindungen der Formel (VII)



20

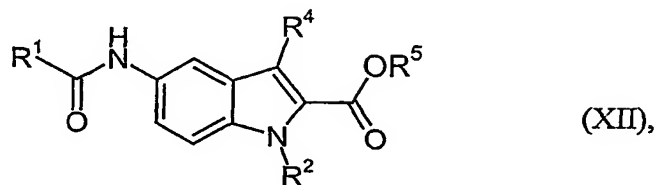
in welcher

R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

25

gespalten.

Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (XI) aus [B] wird die Esterfunktion von Verbindungen der Formel (XII)



5

in welcher

R^1 , R^2 , R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

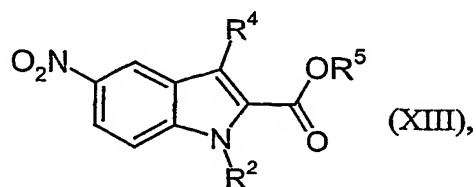
10

gespalten.

Verbindungen der Formel (XII) können auf zwei unterschiedlichen Wegen hergestellt werden.

15

[B 1] Zum einen reduziert man die Nitrogruppe in Verbindungen der Formel (XIII)



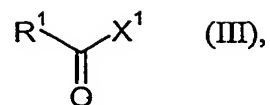
in welcher

20

R^2 , R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

und setzt anschließend mit Verbindungen der Formel (III)

- 25 -

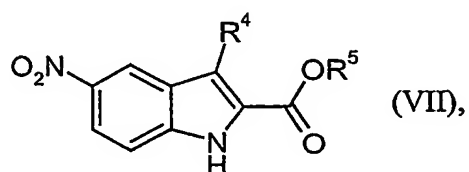


in welcher

5 R^1 und X^1 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

um.

10 Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (XIII), setzt man Verbindungen der Formel (VII);



in welcher

15 R^4 und R^5 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen

mit Verbindungen der Formel (VIII),

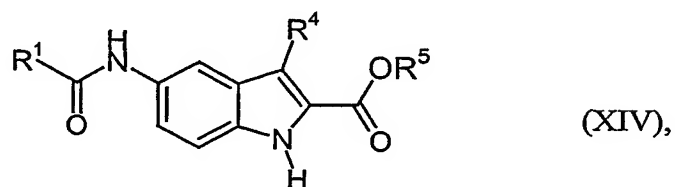


in welcher

R^2 und X^2 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

25 in Gegenwart einer Base in inerten Lösungsmitteln um.

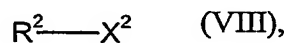
[B 2] Zum anderen können Verbindungen der Formel (XII) hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel (XIV)



in welcher

10 R^1 , R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Verbindungen der Formel (VIII),

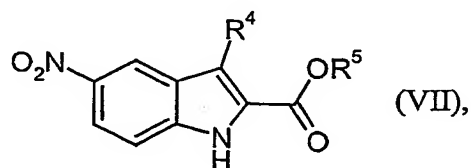


in welcher

R^2 und X^2 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

in Gegenwart einer Base in inerten Lösungsmitteln umgesetzt.

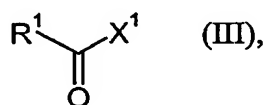
20 Zur Herstellung von Verbindungen der Formel (XIV) reduziert man die Nitrogruppe in Verbindungen der Formel (VII)



in welcher

R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

5 und setzt anschließend mit Verbindungen der Formel (III)



in welcher

10

R^1 und X^1 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

um.

15 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol oder Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen,
20 oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 1,2-Dimethoxyethan, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin.

25 Als Basen eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkali- und Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Lithium, Natrium- oder Kaliumhydroxid oder Alkali- und Erdalkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.-butylat oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, oder metall-
30

organische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium, oder Amine wie Triethylamin, Diisopropylethylamin, Diisopropylamin, N-Methylmorpholin, 4-Dimethylaminopyridin oder Pyridin, oder andere Basen Natriumhydrid oder DBU. Gegebenenfalls werde zusätzlich zu den Basen Additive wie Kronenether (z.B. 18-Krone-6) oder anorganische Salze wie z.B. Natriumiodid oder Kupfer(I)bromid verwendet.

Reduktionsmittel sind beispielsweise Zinndichlorid, Titantrichlorid oder Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff, wobei Palladium auf Aktivkohle gegebenenfalls unter Zusatz von Ammoniumacetat und/oder Essigsäure verwendet wird.

Der Reaktionsschritt (IV) \rightarrow (II) sowie die erste Stufe (Reduktion) in den Reaktionsschritten (XIII) + (III) \rightarrow (XII) bzw. (VII) + (III) \rightarrow (XIV) erfolgt vorzugsweise mit Zinndichlorid in Ethanol, Methanol oder Dimethylformamid oder mit Palladium auf Kohle in Gegenwart von Ammoniumformiat in Essigsäureethylester/Ethanol bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck bis 3 bar.

Die Reaktionsschritte (V) + (VI) \rightarrow (IV) und (X) + (VI) \rightarrow (IX) erfolgen in der ersten Stufe vorzugsweise mit einem Überschuss an Thionylchlorid als Lösungsmittel, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 50°C bis zum Rückfluss der Reaktionspartner bei Normaldruck. In der zweiten Stufe wird vorzugsweise in Methylenchlorid mit Triethylamin als Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck umgesetzt.

Der Reaktionsschritt (VII) + (VIII) \rightarrow (V) erfolgt beim einstufigen Verfahren vorzugsweise in Dimethylsulfoxid mit Kalium- oder Natriumhydroxid als Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

Bei der ersten Stufe des zweistufigen Verfahrens und bei den Reaktionsschritten (XI) + (VIII) \rightarrow (IV) ; (VII) + (VIII) \rightarrow (XIII) ; (XIV) + (VIII) \rightarrow (XII) wird die

Alkylierung vorzugsweise in Dimethylsulfoxid mit Natriumhydrid als Base oder in THF mit Kalium-tert-butylat als Base und unter Zusatz von Kronenether, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 50°C bei Normaldruck durchgeführt. Für den Fall, dass R² in Verbindungen (VIII) für einen aromatischen Rest steht, erfolgt die Umsetzung (VII) + (VIII) -> (XIII) in Gegenwart von Kaliumcarbonat als Base unter dem Zusatz von Kupfer(I)bromid.

Die Verseifung in der zweiten Stufe des Reaktionsschritts (VII) + (VIII) -> (V) wird vorzugsweise in Dimethylsulfoxid mit Kalium- oder Natriumhydroxid als Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck durchgeführt.

Die Reaktionsschritte (VII) -> (X) sowie (XII) -> (XI) erfolgen vorzugsweise in Methanol und THF mit wässriger Lithiumhydroxidlösung als Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von RT bis 90°C bei Normaldruck.

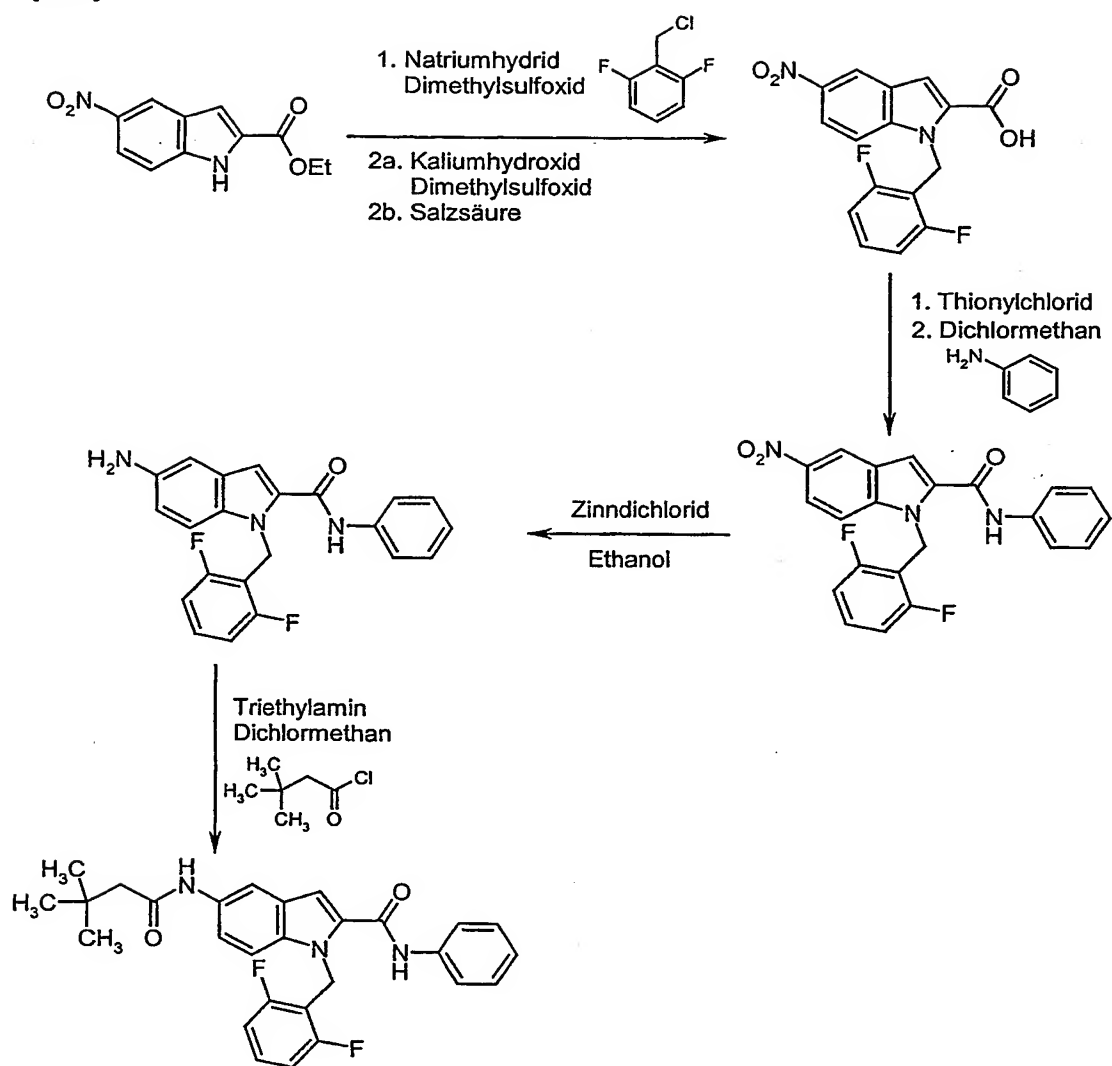
Die zweite Stufe (Acylierung) in den Reaktionsschritten (XIII) + (III) -> (XII) bzw. (VII) + (III) -> (XIV) erfolgt vorzugsweise in Dichlormethan oder THF als Lösungsmittel in Gegenwart von Triethylamin als Base in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

Die Verbindungen der Formel (III), (VI) und (VIII) sind dem Fachmann an sich bekannt oder lassen sich nach üblichen, literaturbekannten Verfahren herstellen.

Die Verbindungen der Formel (VII) sind dem Fachmann an sich bekannt oder lassen sich nach üblichen, literaturbekannten Verfahren herstellen (vgl.: A. Guy, J.-P. Guetté, *Synthesis* 1980, 222-223).

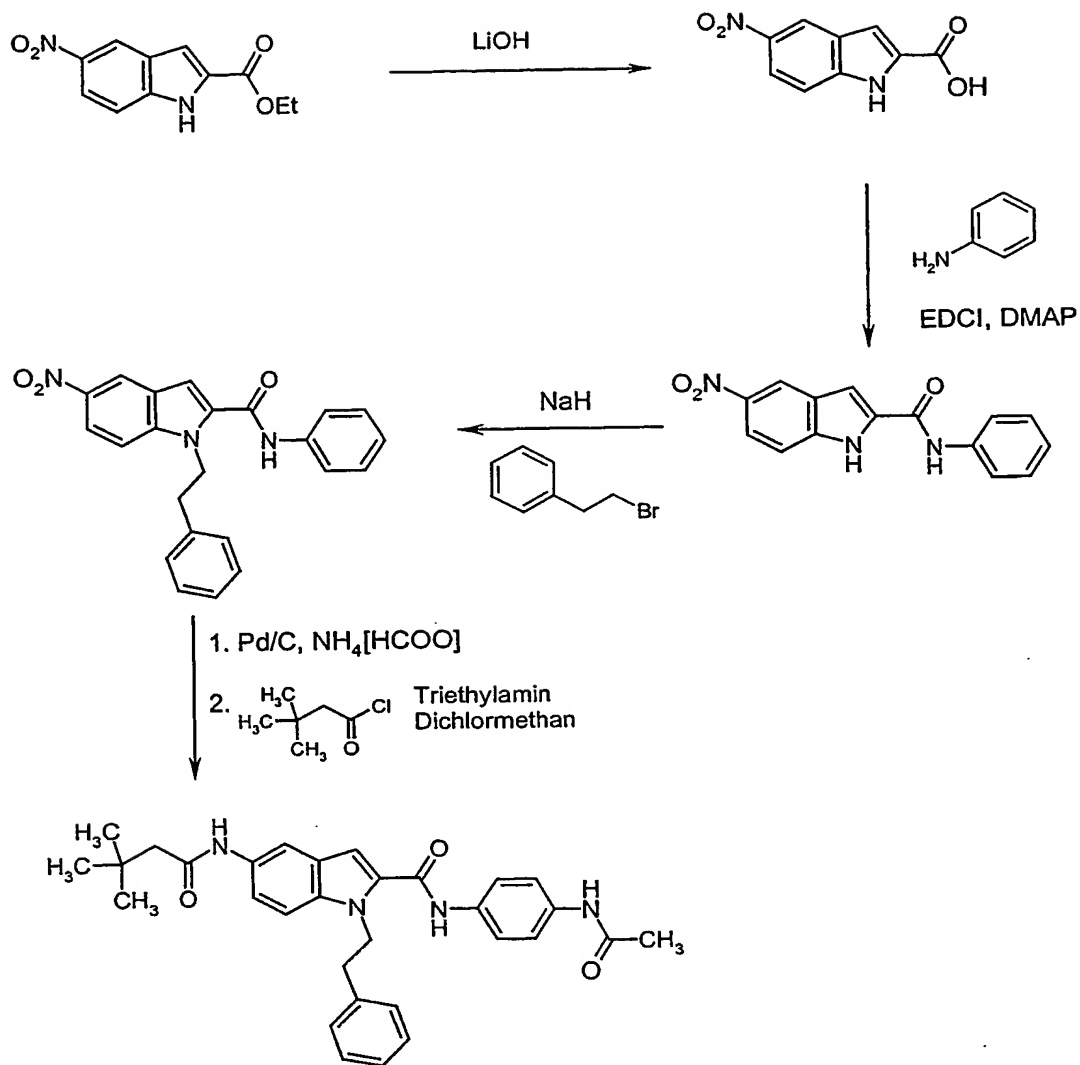
Die oben beschriebene Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

[A1]

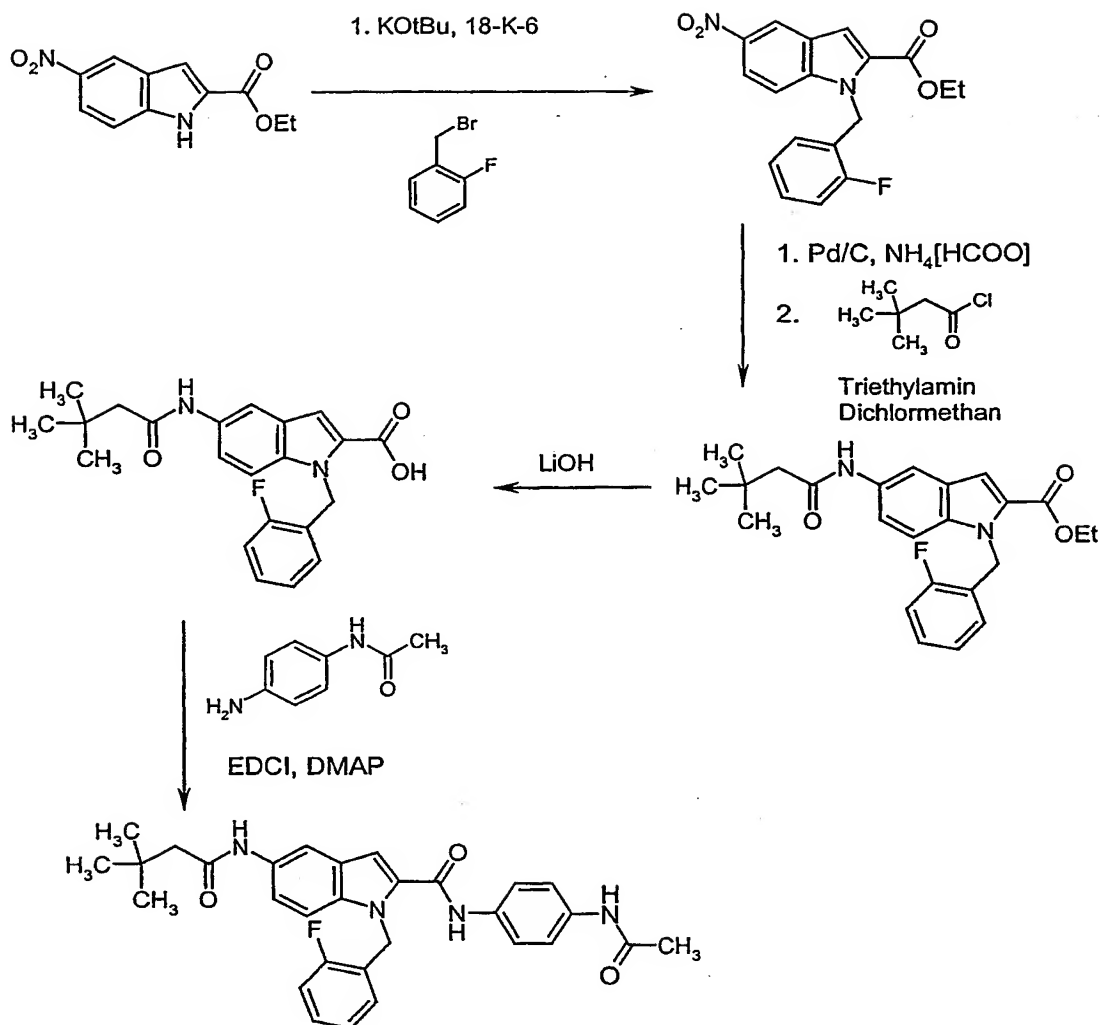


- 31 -

[A 2]

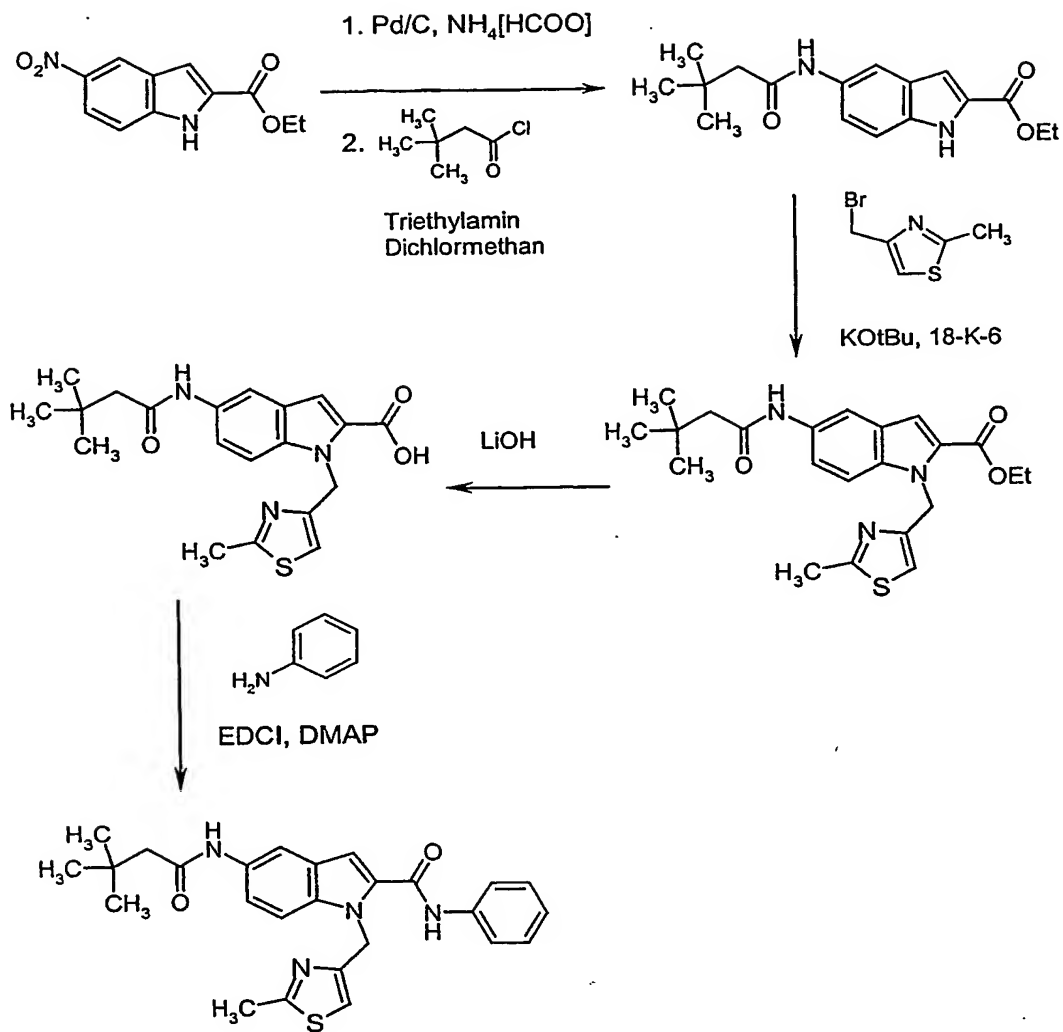


[B 1]



- 33 -

[B 2]



Überraschenderweise zeigen die Verbindungen der Formel (I) ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum und sind daher insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen bei Menschen und Tieren geeignet.

5

Die pharmazeutische Wirksamkeit der Verbindungen der Formel (I) lässt sich durch ihre Wirkung als ECE-Inhibitoren erklären.

10

Die Verbindungen der Formel (I) können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit einem oder mehreren anderen Wirkstoffen eingesetzt werden zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen in der Human- und Tiermedizin, insbesondere von kardiovaskulären Erkrankungen.

15

Die Verbindungen der Formel (I) sind geeignet für die Prophylaxe und/oder Behandlung von essentieller, pulmonaler und maligner Hypertonie, von fortgeschrittener Atherosklerose, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Herz- und Nierenversagen, von ischämischen Erkrankungen wie Angina pectoris, Herzinfarkt und Schlaganfall und von kardialer Arrhythmie und renaler Dysfunktion.

20

Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung der Verbindungen der Formel (I) zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung der zuvor genannten Krankheitsbilder.

25

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Prophylaxe und/oder Behandlung der zuvor genannten Krankheitsbilder mit den Verbindungen der Formel (I).

30

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine Verbindung der Formel (I), vorzugsweise zusammen mit einem oder mehreren pharmakologisch unbedenklichen Hilfs- oder Trägerstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Der Wirkstoff kann systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck kann er auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, transdermal, conjunctival, otisch, als Stents oder als Implantat.

Für diese Applikationswege kann der Wirkstoff in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden, wobei die orale Applikation bevorzugt ist.

Für die orale Applikation eignen sich bekannte, den Wirkstoff schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, wie z.B. Tabletten (nichtüberzogene sowie überzogene Tabletten, z.B. mit magensaftresistenten Überzüge versehene Tabletten oder Filmtabletten), Kapseln, Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan, oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten und sterilen Pulvern.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen/-lösungen, Sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- und Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, Milch, Pasten, Streupuder oder Implantate.

Die Wirkstoffe können in an sich bekannter Weise in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter nicht-

toxischer, pharmazeutisch geeigneter Hilfsstoffe. Hierzu zählen u.a. Trägerstoffe (z.B. mikrokristalline Cellulose), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren (z.B. Natriumdodecylsulfat), Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Biopolymere (z.B. Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie Eisenoxide) oder Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,001 bis 50 mg/kg, vorzugsweise etwa 1 bis 50 mg/kg Körpergewicht, bei oraler Anwendung etwa 0,01 bis 25 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,5 bis 5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die vorliegende Erfindung wird an den folgenden, nicht einschränkenden bevorzugten Beispielen veranschaulicht, die die Erfindung jedoch keinesfalls beschränken.

Die Prozentangaben der nachfolgenden Beispiele beziehen sich, sofern nicht anders angegeben, jeweils auf das Gewicht; Teile sind Gewichtsteile.

A. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

Zur Untersuchung der *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen können folgende biologische Assays verwendet werden:

5

Funktioneller *in vitro*-Assay

Die ECE-Aktivität für die Identifizierung der hier beschriebenen Substanzen stammt aus der endothelialen Zelllinie EA.hy926. Die ECE inhibitorische Wirkung der Verbindungen in dieser Erfindung wird wie folgt beschrieben durchgeführt:

10

EA.hy296-Zellen werden für 12 – 48 h in einer 384-er Zellkulturschale in 80 µl Zellkulturmedium (DMEM ergänzt mit 10 % FCS, 2mM Glutamine, 10 mM HEPES, 1 mM Natriumpyruvate and 1x HAT (Gibco 21060-017)) in einer Feuchtatmosphäre (100 % Luftfeuchtigkeit) angereichert mit 7 % v/v CO₂ bei 37°C kultiviert. Nach Erreichen der Konfluenz und unmittelbar vor dem eigentlichen Messbeginn wird der Zellkulturüberstand abpipettiert und durch 40 oder 80 µl desselben Mediums ersetzt, dem 1–100 nM bET zugesetzt sind. Nach 30 – 120 Minuten unter sonst identischen Zellkulturbedingungen wird der Überstand abpipettiert. Zelluläre Bestandteile werden durch Zentrifugation in einer handelsüblichen Tischzentrifuge entfernt (10000 RPB; 2 Minuten). Der entstehende, klare Überstand wird entweder direkt wie unten beschrieben verwendet oder durch Schockfrieren in Trockeneis und anschließender Lagerung bei –20°C aufbewahrt. Direkt abgenommener Überstand oder aufgetauter, gelagerter Überstand werden in einem Enzymimmunoassay (ELA) gemessen.

20

25

Um die inhibitorische Aktivität von ECE-Inhibitoren zu bestimmen, werden EA.hy296-Zellen mit der Testsubstanz in einer Konzentration zwischen 0,001–5 µM unter den oben beschriebenen Bedingungen inkubiert. Um einen möglichen Einfluss durch die neutrale Endopeptidase (NEP24.11) zu minimieren, werden 100 µM Thiorphan während der bET Inkubation der EA.hy926-Zellen eingesetzt.

30

Der Anteil des durch ECE-Spaltung entstehenden ET-1 wird wie folgt gemessen: in Abhängigkeit von der Menge an umgesetztem bET werden die Proben vor der Verwendung im EIA 2 – 100-fach verdünnt. Die entsprechende Verdünnung des Zellüberstandes wird in 100µl Portionen für 14-18 Stunden in den Probenröhrchen des EIA-Kits, Biomedica BI-20052, inkubiert.

Die experimentelle Daten sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Beispiel-Nr.	IC ₅₀ (µM)
7	1
57	1,5
58	1,6
60	0,7
62	0,7

Big hET-1 Pressor Response an narkotisierten Ratten

Männliche Wistar-Ratten mit einem Körpergewicht von 300–350 g werden mit 100 mg/kg i.p. Thiopental anästhesiert. Nach einer Tracheotomie wird in die Femoralarterie ein Katheter zur Blutdruck- und Herzfrequenzmessung und in die Femoralvene ein Katheter zur Substanzgabe eingeführt. Die Tiere werden mit Raumluft beatmet und ihre Körpertemperatur wird kontrolliert. Eine Ganglienblockade wird durch eine intravenöse Applikation von 5 mg/kg Pentolinium in einem Volumen von 1 ml/kg eingeleitet. Nach 2 Minuten wird die Prüfsubstanz in einer Lösung von Transcutol/Cremophor EL/PBS 0.9 % (10/10/80 = g/g/g) in einem Volumen von 1 ml/kg intravenös verabreicht. Die big hET-1 Gabe erfolgt mit 9 µg/kg als intravenöser Bolus in einem Volumen von 1ml/kg 1 Minute nach der Substanzgabe. Die hämodynamischen Parameter werden über 30 Minuten verfolgt.

B. Beispiele**Abkürzungen:**

aq.	wässrig
ca.	circa
CDCl ₃	Chloroform
CH	Cyclohexan
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DCM	Dichlormethan
DMAP	4- Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie
EDC	N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
eq	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Fp.	Schmelzpunkt
ges.	gesättigt
h	Stunde
HATU	O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uronium-hexafluorophosphat
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
Lit.	Literatur(stelle)
Lsg.	Lösung
MG	Molekulargewicht
ml	Milliliter

MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
o	ortho
p	para
p.A.	pro analysi
präp.	präparativ
RF	Rückfluss
RP	reverse phase (bei HPLC)
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
THF	Tetrahydrofuran
verd.	verdünnt
vgl.	vergleiche
Vol.	Volumen
wässr.	wässrig
Zers.	Zersetzung

LC/MS und HPLC-Methoden:**MHZ2Q = Methode 4**

Gerätetyp MS: Micromass Quattro LCZ

Ionisierung: ESI positiv /negativ

Gerätetyp HPLC: HP 1100

UV-Detektor DAD: 208-400 nm

Ofentemp.: 40°C

Säule: Symmetry C 18

50 mm x 2.1 mm 3.5 µm

Gradient:	Zeit (min)	A:%	B:%	Fluss (ml/min)
	0.00	10.0	90.0	0.50
	4.00	90.0	10.0	0.50
	6.00	90.0	10.0	0.50
	6.10	10.0	90.0	1.00
	7.50	10.0	90.0	0.50

A: Acetonitril + 0.1 % Ameisensäure

B: Wasser + 0.1 % Ameisensäure

5 Methode 1 (LCMS) = Methode MHZ2P01

Instrument: Micromass Platform LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Wasser + 0.05 % Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05 % Ameisensäure; Gradient: 0.0min 90 % A → 4.0 min 10 % A → 6.0 min 10 % A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

10

Methode 2 (LCMS) = Methode SMKL-ZQ-2

Instrument: Waters Alliance 2790 LC; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1, 3.5 µm; Eluent A: Wasser + 0.1 % Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.1 % Ameisen-

säure; Gradient: 0.0 min 5 % B → 5.0 min 10 % B → 6.0 min 10 % B; Temperatur: 50°C; Fluss: 1.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 3 (LCMS) = Methode SMKL_03042001-sauer-210

- 5 Instrument: Finnigan MAT 900S, TSP: P4000,AS3000,UV3000HR; Säule: Symmetry C 18, 150 mm x 2.1 mm, 5.0 µm; Eluent C: Wasser, Eluent B: Wasser + 0.3g 35 %ige HCl, Eluent A: Acetonitril; Gradient: 0.0 min 2 % A → 2.5 min 95 % A → 5 min 95 % A; Ofen: 70°C; Fluss: 1.2 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

10 **Methode 4 (LCMS) = Methode MHZ2Q**

Methode 5 (LCMS) = Methode SMKL-ZQ-5-CS

- Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Symmetry C 18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent B: Acetonitril + 0.05 % Ameisensäure, Eluent A: Wasser + 0.05 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 10 % B → 3.5 min 90 % B → 5.5 min 90 % B; Ofen: 50°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 6 (HPLC) = Methode SYA-HPPSK2

- 20 Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent: A = 5 ml HClO₄/l H₂O, B = ACN; Gradient: 0 min 2 % B, 0.5 min 2 % B, 4.5 min 90 % B, 6.5 min 90 % B; Fluss: 0.75 ml/min; Temp.:30°C; Detektion UV 210 nm.

25 **Methode 7 (HPLC) = Methode SMKL-N1-1-Low Vol ACN-HCL-210.met**

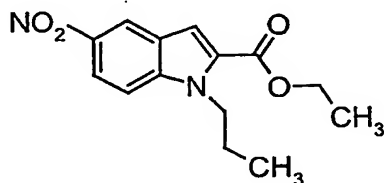
- Instrument: 1 Säule: Symmetry C1 8 2.1 x 150 mm; Eluent: A = ACN, B= 0.6 g 30 %ige HCl/Wasser; Gradient: 0 min 10 % A Fluss 0.60 ml/min, 4 min 90 % A Fluss 0.60 ml/min, 9 min 90 % A Fluss 0.80 ml/min; Temp.:50°C; Detektion UV 210 nm.

Ausgangsverbindungen

Beispiel I

5-Nitro-1-propyl-1H-indol-2-carbonsäureethylester

5



10

15

20

937 mg (4.00 mmol) 5-Nitro-1H-indol-2-carbonsäureethylester (A. Guy, J.-P. Guetté, *Synthesis* 1980, 222-223) werden unter Argon in 12 ml Dimethylsulfoxid vorgelegt. 4.40 mmol Natriumhydrid (176 mg 60 %ige Dispersion in Paraffin) werden portionsweise zugegeben und der Ansatz 30 min bei 50°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT werden 170 mg (4.40 mmol) Propyliodid zugegeben und der Ansatz für 3 h bei RT nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 30 ml Wasser gegeben und mit Essigsäureethylester (6 x 30 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 50 ml ges. Natriumchlorid-Lsg. gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Das erhaltene, braune Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Laufmittelgradient Cyclohexan → Cyclohexan-Essigsäureethylester 3:1), wobei das Produkt als zweite Fraktion erhalten wird.

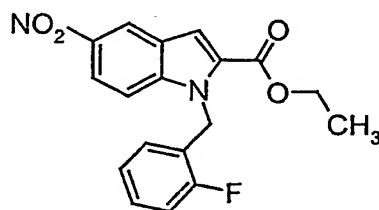
Ausbeute: 958 mg (3.48 mmol, 77 % d. Th.).

MS (DCI): $m/z = 294$ ($M+NH_4$)⁺.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8.76$ (d, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.60 (dd, 2H), 4.36 (q, 2H), 1.74 (sextett, 2H), 1.35 (t, 3H), 0.84 (t, 3H).

Beispiel II

1-(2-Fluorbenzyl)-5-nitro-1H-indol-2-carbonsäureethylester



5

Die Darstellung erfolgt wie für Beispiel I beschrieben aus 940 mg (4.00 mmol) 5-Nitro-1H-indol-2-carbonsäureethylester und 780 mg (4.15 mmol) 2-Fluorbenzylbromid, Reaktionszeit 6 h.

Ausbeute: 980 mg (72 % d. Th.).

10

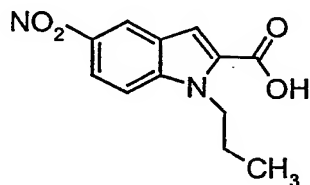
MS (DCI): $m/z = 360$ ($M+NH_4$)⁺.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8.80$ (d, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.35-7.18 (m, 2H), 7.03 (dt, 1H), 6.56 (dt, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.29 (q, 2H), 1.27 (t, 3H).

15

Beispiel III

5-Nitro-1-propyl-1H-indol-2-carbonsäure



20

236 mg (3.68 mmol, 85 %ig) Kaliumhydroxid (Pulver) werden in 10 ml Dimethylsulfoxid vorgelegt, 961 mg (3.48 mmol) der Verbindung aus Beispiel I zugegeben und der Ansatz eine halbe Stunde bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf ca. 100 ml Wasser gegeben und die Lösung unter Kühlung portionsweise mit 10 %iger Salzsäure versetzt, bis sich kein Niederschlag mehr bildet. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt und über Nacht im Exsikkator unter Vakuum getrocknet.

25

Ausbeute: 812 mg (94 % d. Th.)

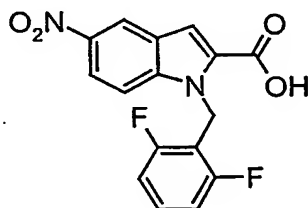
Fp.: 197°C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13.33 (br. s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.61 (t, 2H), 1.74 (sextett, 2H), 0.83 (t, 3H).

5

Beispiel IV

1-(2,6-Difluorbenzyl)-5-nitro-1H-indol-2-carbonsäure



10

Unter Argonatmosphäre werden 5.49 g (83.2 mmol, 85 %ig) Kaliumhydroxid (Pulver) in 110 ml Dimethylsulfoxid vorgelegt, bei RT 6.43 g (27.5 mmol) 5-Nitro-1H-indol-2-carbonsäureethylester (A. Guy, J.-P. Guetté, *Synthesis* 1980, 222-223) zugegeben und der Ansatz für 30 min gerührt. Unter Eiskühlung wird anschließend bei 5-10°C Innentemperatur 2,6-Difluorbenzylchlorid (10.0 g, 61.5 mmol) innerhalb von 15 min zugetropft und der Ansatz 16 h bei RT nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird auf 500 ml Wasser gegeben, mit verd. Salzsäure sauer gestellt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt, und über Kieselgel 60 (Laufmittelgradient Dichlormethan → Dichlormethan-Methanol 3:1) chromatographisch vorgereinigt. Das erhaltene Produkt wird aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 4.33 g (47 % d. Th.) eines hellgelben, kristallinen Feststoffes.

15

20

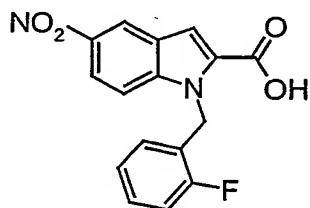
MS (ESIpos): m/z = 333 (M+H)⁺.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13.41 (br. s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.05 (t und m, 2H), 6.07 (s, 2H).

25

Beispiel V

1-(2-Fluorbenzyl)-5-nitro-1H-indol-2-carbonsäure



5

Darstellung analog Beispiel III aus 877 mg (2.56 mmol) der Verbindung aus Beispiel

II. Ausbeute: 732 mg (91 % d. Th.)

Fp.: 223°C

MS (DCI): $m/z = 332 (M+NH_4)^+$.

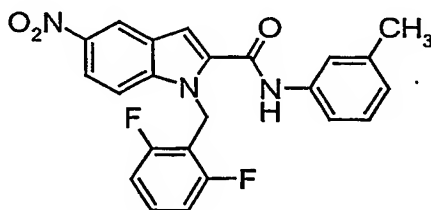
10

1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 13.49$ (br. s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.52 (t, 1H), 6.02 (s, 2H).

Beispiel VI

15

1-(2,6-Difluorbenzyl)-N-(3-methylphenyl)-5-nitro-1H-indol-2-carbonsäureamid



20

Die Verbindung aus Beispiel IV (1.40 g, 4.21 mmol) wird portionsweise in 10 ml Thionylchlorid eingetragen und der Ansatz nach beendeter Zugabe in der Siedehitze gerührt. Nach 60 min wird eingeeengt, der Rückstand jeweils 3 x mit ca. 50 ml Toluol versetzt und erneut eingeeengt. Das erhaltene Indolcarbonsäurechlorid wird in 50 ml Dichlormethan aufgenommen und bei 0°C mit 2.94 ml (21.1 mmol) Triethylamin und dann mit 587 mg (5.48 mmol) 3-Methylanilin versetzt. Der Ansatz wird 16 h bei

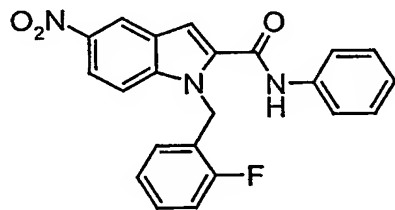
Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird auf 200 ml Wasser gegeben, das organische Lösemittel aus dem Gemisch am Rotationsverdampfer entfernt, und der ausgefallene Feststoff abgesaugt und getrocknet. Man erhält 1.48 g (76 % d. Th.) Produkt.

5 MS (DCI): $m/z = 439 (M+NH_4)^+$.

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10.53$ (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.60-7.47 (m, 3H), 7.36 (m, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.05 (t, 2H); 6.95 (d, 1H), 6.05 (s, 2H), 2.32 (s, 3H).

10 Beispiel VII

1-(2-Fluorbenzyl)-5-nitro-N-phenyl-1H-indol-2-carbonsäureamid



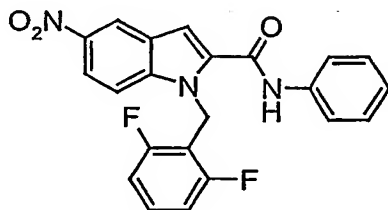
15 Umsetzung von 500 mg (1.59 mmol) der Verbindung aus Beispiel V und 163 mg (1.75 mmol) Anilin wie für Beispiel VI beschrieben. Die Reaktionszeit beträgt ca. 30 min. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung auf 100 ml Wasser gegeben, mit Dichlormethan (4 x 50 ml) ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Ausbeute: 610 mg (98 % d. Th.). Eine Probe
20 des erhaltenen Produktes wird zur Charakterisierung aus Ethanol umkristallisiert, die Hauptmenge direkt weiterverwendet.

MS (DCI): $m/z = 407 (M+NH_4)^+$.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10.62$ (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.16 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.36 (t, 2H), 7.32-7.16 (m, 2H), 7.12 (t, 1H), 7.04
25 (dt, 1H), 6.75 (dt, 1H), 6.00 (s, 2H).

Beispiel VIII

1-(2,6-Difluorbenzyl)-5-nitro-N-phenyl-1H-indol-2-carbonsäureamid



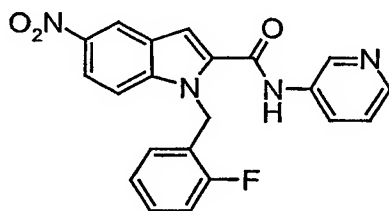
5

Darstellung aus den entsprechenden Edukten wie für Beispiel VI beschrieben.

MS (ESIpos): $m/z = 408$ ($M+H$)⁺.**Beispiel IX**

10

1-(2-Fluorbenzyl)-5-nitro-N-(3-pyridinyl)-1H-indol-2-carbonsäureamid



15

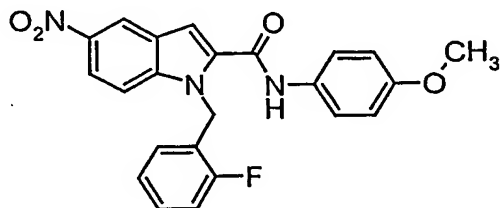
Darstellung aus den entsprechenden Edukten wie für Beispiel VII beschrieben. Das nach Aufarbeitung erhaltene Produkt wird in Diethylether suspendiert, abgesaugt und getrocknet.

Fp.: 234°C (Zers.)

MS (ESIpos): $m/z = 391$ ($M+H$)⁺.

Beispiel X

1-(2-Fluorbenzyl)-N-(4-methoxyphenyl)-5-nitro-1H-indol-2-carbonsäureamid



5

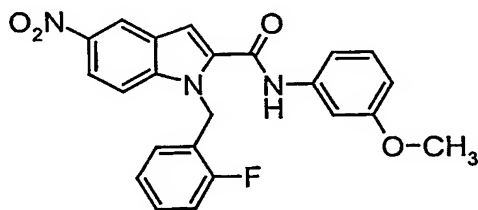
Darstellung aus den entsprechenden Edukten wie für Beispiel VII beschrieben. Das nach Aufarbeitung erhaltene Produkt wird in Diethylether suspendiert, abgesaugt und getrocknet.

Fp.: 233°C

10

MS (ESIpos): $m/z = 420$ ($M+H$)⁺.**Beispiel XI**

1-(2-Fluorbenzyl)-N-(3-methoxyphenyl)-5-nitro-1H-indol-2-carbonsäureamid



15

Darstellung aus den entsprechenden Edukten wie für Beispiel VII beschrieben. Das aus der Reaktionslösung ausgefallene Produkt wird in Diethylether suspendiert, abgesaugt und getrocknet.

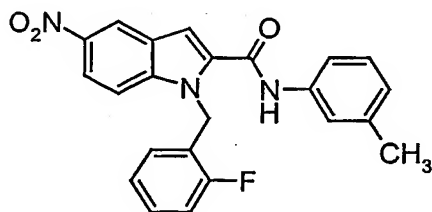
20

Fp.: 203°C

MS (ESIpos): $m/z = 420$ ($M+H$)⁺.

Beispiel XII

1-(2-Fluorbenzyl)-N-(3-methylphenyl)-5-nitro-1H-indol-2-carbonsäureamid



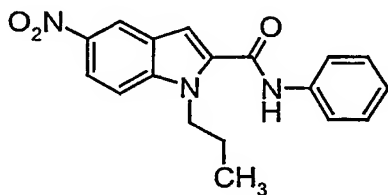
5

Darstellung aus den entsprechenden Edukten wie für Beispiel VII beschrieben. Das aus der Reaktionslösung ausgefallene Produkt wird in Diethylether suspendiert, abgesaugt und getrocknet.

Fp.: 211°C

10 MS (ESIpos): $m/z = 404$ (M+H)⁺.**Beispiel XIII**

5-Nitro-N-phenyl-1-propyl-1H-indol-2-carbonsäureamid



15

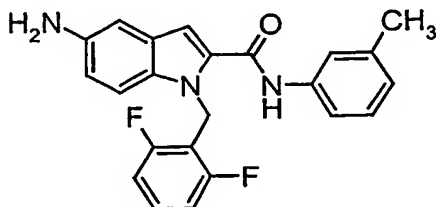
Darstellung aus den entsprechenden Edukten wie für Beispiel VII beschrieben. Das nach Aufarbeitung erhaltene Produkt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Fp.: 201-205°C

20 MS (ESIpos): $m/z = 324$ (M+H)⁺.

Beispiel XIV

5-Amino-1-(2,6-difluorbenzyl)-N-(3-methylphenyl)-1H-indol-2-carbonsäureamid



5

1.38 g (3.28 mmol) der Verbindung aus Beispiel VI werden in 100 ml Ethanol vorgelegt. Anschließend werden 3.70 g (16.4 mmol) Zinn(II)chlorid-Dihydrat zugegeben und der Ansatz 16 h in der Siedehitze gerührt. Die Reaktionslösung wird auf ca. 200 ml Wasser gegeben, mit verd. Natronlauge basisch gestellt und mit Essigsäureethylester (5 x 50 ml) ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen werden mit 50 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Von dem erhaltenen hellbraunen Produkt (1.19 g, 85 % d. Th.) wird eine Probe zur Charakterisierung über präp. HPLC (GROM-SIL 120 OSD4 HE, 10 µm, Laufmittelgradient Acetonitril-Wasser 30:70 → 95:5) feingereinigt, die Hauptmenge wird direkt weiterverwendet.

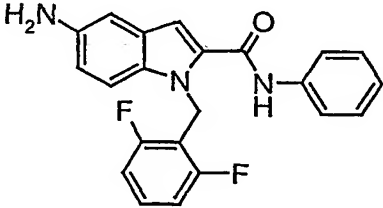
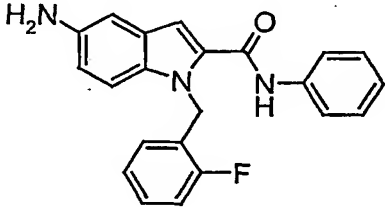
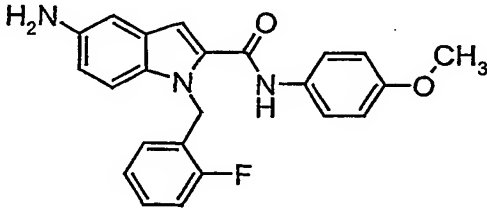
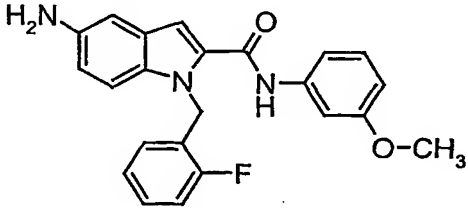
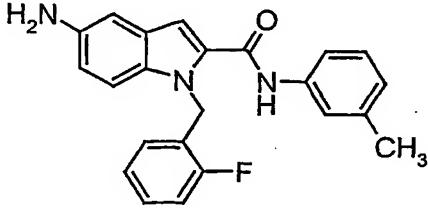
15

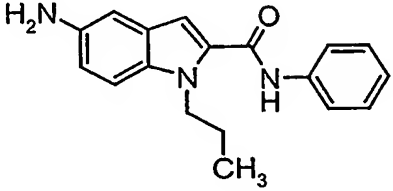
MS (ESIpos): $m/z = 392 (M+H)^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10.20$ (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.43-7.13 (m, 3H), 7.12-6.85 (m, 4H), 6.73 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 5.89 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 2.31 (s, 3H).

20

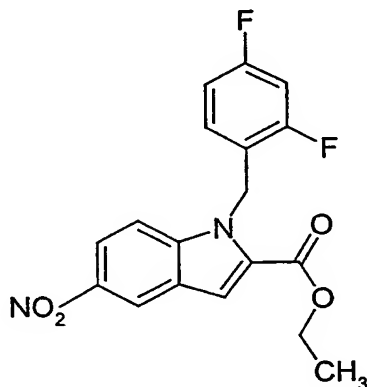
Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Verbindungen werden in Analogie zu Beispiel XIV hergestellt.

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
XV		MS (ESIpos): $m/z = 378$ (M+H) ⁺ .
XVI		Fp.: 198°C MS (ESIpos): $m/z = 360$ (M+H) ⁺ .
XVII		Fp. 222°C (Zers.) MS (ESIpos): $m/z = 390$ (M+H) ⁺ .
XVIII		Fp.: 185°C (Zers.) MS (ESIpos): $m/z = 390$ (M+H) ⁺ .
XIX		LC-MS (Methode MHZ2Q): $R_t = 3.19$ min MS (ESIpos): $m/z = 374$ (M+H) ⁺ .

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
XX		¹ H-NMR (200 MHz, DMSO-d ₆): δ = 10.16 (s, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.16-6.93 (m, 2H), 6.71 (m, 2H), 4.72 (br. s, 2H), 4.42 (t, 2H), 1.68 (m, 2H), 0.81 (t, 3H).

Beispiel XXI

1-(2,4-Difluorbenzyl)-5-nitro-1H-indol-2-carbonsäureethylester



5

10

Unter Argon wird 214 mg (0.81 mmol) 1,4,7,10,13,16-Hexaoxacyclooctadecan (18-Krone-6) in 43 ml THF vorgelegt und mit 9.73 ml (9.73 mmol) 1 molarer Kalium-tert.-butylatlösung in THF und 2000 mg (8.11 mmol) 5-Nitro-1H-indol-2-carbonsäureethylester versetzt. Es wird 15 Minuten bei RT nachgerührt und auf 0°C abgekühlt. Dazu wird eine Lösung aus 1713 mg (8.11 mmol) 2,4-Difluorbenzylbromid in 13 ml THF langsam zugetropft. Das Eisbad wird entfernt und 1 Stunde bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Wasser verdünnt und das THF im Vakuum abrotiert. Der wässrige Rückstand wird mit Ethylacetat extrahiert und die organische

Phase wird mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum getrocknet. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Laufmittel: Cyclohexan:Ethylacetat 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 888 mg (29 % d. Th.)

5 LC/MS (Methode 3): $R_t = 3.07$ min

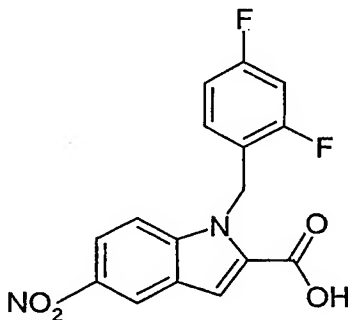
MS (EI): $m/z = 361$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.27$ (t, 3H), 4.29 (q, 2H), 5.94 (s, 2H), 6.57-6.73 (m, 1H), 6.87-7.01 (m, 1H), 7.21-7.37 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.19 (dd, 1H), 8.81 (d, 1H).

10

Beispiel XXII

1-(2,4-Difluorbenzyl)-5-nitro-1H-indol-2-carbonsäure



15 Es wird 880 mg (2.44 mmol) 1-(2,4-Difluorbenzyl)-5-nitro-1H-indol-2-carbonsäure-ethylester aus Beispiel XXI in 11 ml THF und 11 ml Methanol vorgelegt. Dazu gibt man 194 mg 2.44 ml (4.88 mmol) 2 molare Lithiumhydroxydlösung und erhitzt die Mischung für 30 Minuten auf 90°C. Es wird wieder abgekühlt und mit wässriger Salzsäure und Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wird mit ges. Natrium-

20 chloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum getrocknet.

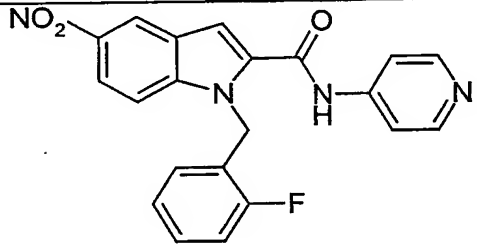
Ausbeute: 831 mg (100 % d. Th.)

LC/MS (Methode 4): $R_t = 4.26$ min

MS (EI): $m/z = 331$ ($M-H$)⁺

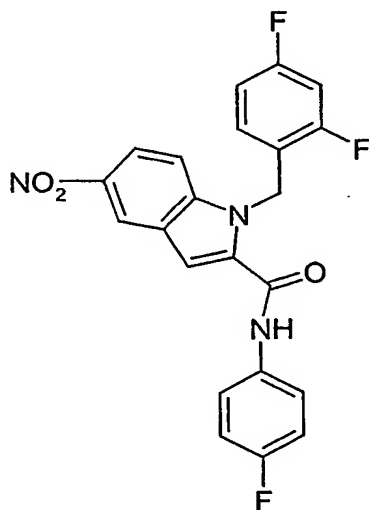
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 5.97 (s, 2H), 6.64 (dd, 1H), 6.90-6.98 (m, 1H), 7.24-7.32 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.77 (dd, 1H), 13.47 (br. s, 1H).

- 5 Die Herstellung der folgenden Verbindung erfolgt analog zu der in Beispiel VI beschriebenen Weise:

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
XXIII		LC/MS (Methode 4): R_t = 3.08 min MS (EI): m/z = 391($M+H$) $^+$

Beispiel XXIV

- 10 1-(2,4-Difluorbenzyl)-N-(4-fluorphenyl)-5-nitro-1H-indol-2-carbonsäureamid



- 15 Man legt 389 mg (1.17 mmol) 1-(2,4-Difluorbenzyl)-5-nitro-1H-indol-2-carbonsäure aus Beispiel XXII, 336 mg (1.76 mmol) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid x HCl und 71.5 mg (0.59 mmol) 4-Dimethylaminopyridin in 30 ml Dichlor-

methan:DMF 10:1 Gemisch vor. Dazu wird 156 mg 0.13 ml (1.40 mmol) 4-Fluor-anilin zugegeben und 4 Stunden bei RT nachgerührt. Das Gemisch wird zur Auf-
arbeitung mit wässriger Salzsäure und Ethylacetat verdünnt und extrahiert. Die orga-
nische Phase wird mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat ge-
trocknet, filtriert und im Vakuum getrocknet.

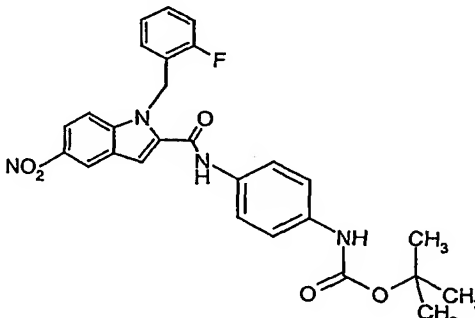
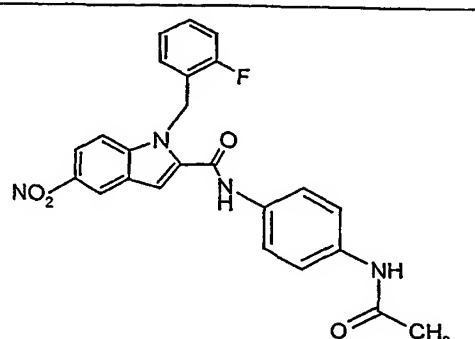
Ausbeute: 485 mg (62 % d. Th.)

LC/MS (Methode 1): $R_t = 5.00$ min

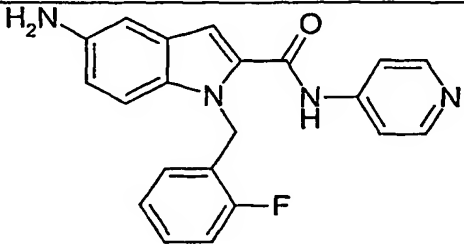
MS (EI): $m/z = 424$ (M-H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 5.94$ (s, 2H), 6.82-6.90 (m, 1H), 6.92-6.99 (m, 1H), 7.12-7.34 (m, 4H), 7.64 (s, 1H), 7.71-7.77 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 8.16 (dd, 1H), 8.80 (d, 1H).

Die Herstellung der folgenden Verbindungen erfolgt analog zu der in Beispiel XXIV beschriebenen Weise:

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
XXV		LC/MS (Methode 1): $R_t = 5.17$ min MS (EI): $m/z = 503$ (M-H) ⁺
XXVI		LC/MS (Methode 1): $R_t = 4.40$ min MS (EI): $m/z = 447$ (M+H) ⁺

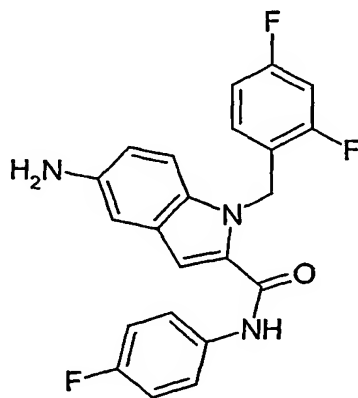
Die Herstellung der folgenden Verbindung erfolgt analog zu der in Beispiel XIV beschriebenen Weise:

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
XXVII		HPLC (Methode 6): $R_t = 3.60$ min MS (EI): $m/z = 361$ ($M+H$) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 4.78$ (br.s, 2H), 5.81 (s, 2H), 6.58 (t, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.13-7.29 (m, 4H), 7.72 (dd, 2H), 8.42 (d, 2H), 10.50 (s, 1H).

5

Beispiel XXVIII

5-Amino-1-(2,4-difluorbenzyl)-N-(4-fluorphenyl)-1H-indol-2-carbonsäureamid



10

Man legt 485 mg (1.14 mmol) 1-(2,4-Difluorbenzyl)-N-(4-fluorphenyl)-5-nitro-1H-indol-2-carbonsäureamid aus Beispiel XXIV in Ethylacetat und Ethanol vor. Dazu wird 287 mg (4.56 mmol) Ammoniumformiat und 49 mg 10 %ige Palladium auf

Aktivkohle gegeben. Es wird zum Rückfluss gekocht und bei 50°C entsteht eine Gasentwicklung. Zur Vervollständigung der Reaktion werden die gleichen Mengen an Ammoniumformiat und Palladium zugegeben. Nach weiteren 3 Stunden bei Rückfluss wird abgekühlt und über Kieselgur abfiltriert und mit 500 ml Ethanol nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand getrocknet.

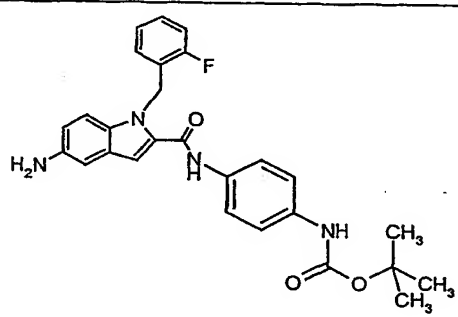
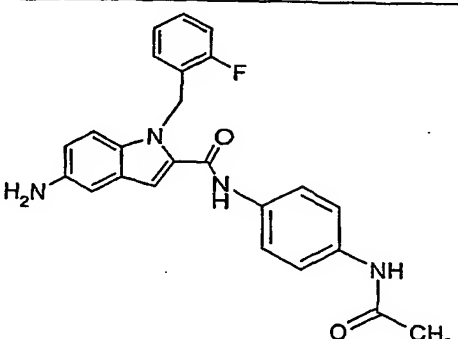
Ausbeute: 546 mg (100 % d. Th.)

LC/MS (Methode 1): $R_t = 3.40$ min

MS (EI): $m/z = 396$ (M+H)⁺

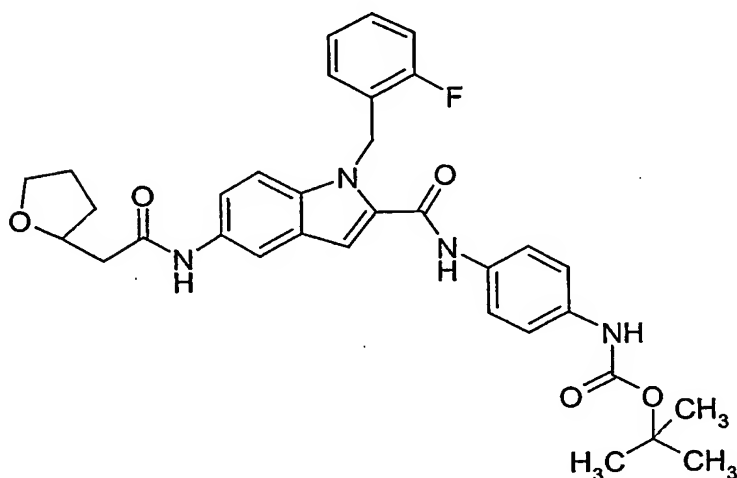
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 5.76$ (s, 2H), 6.57-6.74 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.84-6.99 (m, 1H), 7.03-7.35 (m, 5H), 7.66-7.82 (m, 2H), 10.29 (s, 1H) NH₂ nicht zu sehen.

Die Herstellung der folgenden Verbindungen erfolgt analog zu der in Beispiel XXVIII beschriebenen Weise:

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
XXIX		LC/MS (Methode 2): $R_t = 2.48$ min MS (EI): $m/z = 473$ (M-H) ⁺
XXX		LC/MS (Methode 2): $R_t = 1.52$ und 1.67 min MS (EI): $m/z = 415$ (M-H) ⁺

Beispiel XXXI

tert-Butyl 4-[(1-(2-fluorbenzyl)-5-[(tetrahydro-2-furanylacetyl)amino]-1H-indol-2-yl)carbonyl]amino]phenylcarbamate



Man gibt 49 mg (0.38 mmol) Tetrahydro-2-furanylessigsäure, 19.3 mg (0.16 mmol) 4-Dimethylaminopyridin und 91 mg (0.47 mmol) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid x HCl in 3 ml DMF. Dazu gibt man 150 mg (0.32 mmol) tert-Butyl-4-[(5-amino-1-(2-fluorbenzyl)-1H-indol-2-yl)carbonyl]amino]phenylcarbamate aus Beispiel XXIX. Es wird für 5 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Dichlormethan und wässriger Salzsäure verdünnt und extrahiert. Die organische Phase wird mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird über eine präparative HPLC gereinigt.

Ausbeute: 115 mg (62 % d. Th.)

LC/MS (Methode 2): $R_t = 3.57$ min

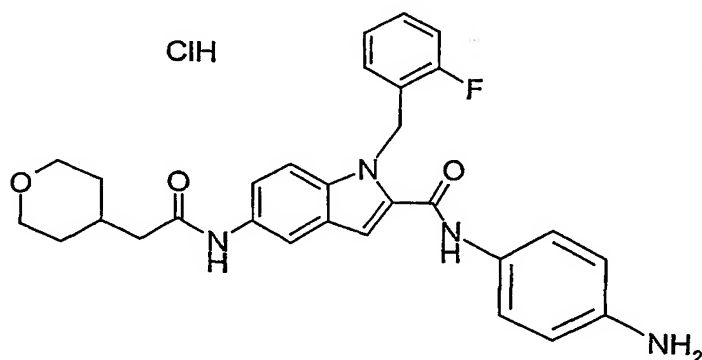
MS (EI): $m/z = 587$ ($M+H$)⁺

Die Herstellung der folgenden Verbindungen erfolgt analog zu der in Beispiel XXXI beschriebenen Weise:

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
XXXII		LC/MS (Methode 1): $R_t = 5.20$ min MS (EI): $m/z = 583$ (M-H) ⁺
XXXIII		LC/MS (Methode 2): $R_t = 3.50$ min MS (EI): $m/z = 599$ (M-H) ⁺
XXXIV		LC/MS (Methode 1): $R_t = 5.42$ min MS (EI): $m/z = 597$ (M-H) ⁺

5 Beispiel XXXV

N-(4-Aminophenyl)-1-(2-fluorbenzyl)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylacetyl)amino]-1H-indol-2-carboxamid-Hydrochlorid



Es werden 121 mg (0.20 mmol) tert-Butyl-4-[(1-(2-fluorbenzyl)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylacetyl)amino]-1H-indol-2-yl}carbonyl)amino]phenylcarbamate aus Beispiel XXXIII, 1.40 ml Dioxan und 1.40 ml konz. Salzsäure zusammengegeben und eine

Stunde bei RT gerührt. Es wird zur Trockene einrotiert.

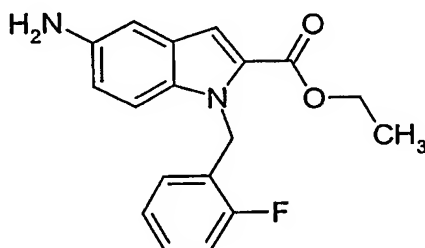
Ausbeute: 126 mg (64 % d. Th.)

LC/MS (Methode 2): $R_t = 2.22$ min

MS (EI): $m/z = 501$ ($M+H-HCl$)⁺

Beispiel XXXVI

5-Amino-1-(2-fluorbenzyl)-1H-indol-2-carbonsäureethylester



Man legt 27.84 g (81.33 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-5-nitro-1H-indol-2-carbonsäureethylester aus Beispiel II in 750 ml Ethylacetat und 750 ml Ethanol vor. Dazu wird 20.51 g (325.31 mmol) Ammoniumformiat und 2.78 g Palladium auf Aktivkohle gegeben. Es wird zum Rückfluss gekocht, nach einer Stunde abgekühlt und über Kieselgur abfiltriert. Es wird mit Ethylacetat nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand getrocknet.

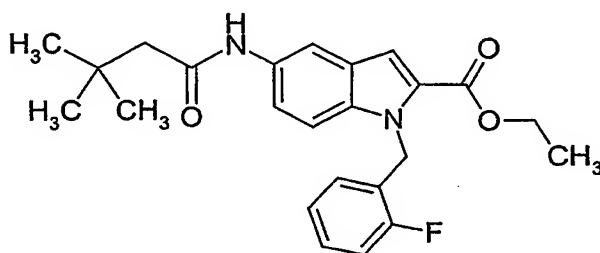
Ausbeute: 23.2 g (86 % d. Th.)

HPLC (Methode 6): $R_t = 4.15$ min

MS (ESIpos): $m/z = 313$ ($M+H$)⁺

Beispiel XXXVII

5-[(3,3-Dimethylbutanoyl)amino]-1-(2-fluorbenzyl)-1H-indol-2-carbonsäureethyl-
ester



Man gibt 23.2 g (74.28 mmol) 5-Amino-1-(2-fluorbenzyl)-1H-indol-2-carbonsäure-
ethylester aus Beispiel XXXVI mit 15.03 g 20.71 ml (148.56 mmol) Triethylamin in
300 ml Dichlormethan. Es wird auf 0°C abgekühlt und mit einer Lösung aus 11 g
10 11.35 ml (81.71 mmol) 3,3-Dimethylbuttersäurechlorid in 300 ml Dichlormethan
versetzt. Es wird über Nacht bei RT nachgerührt und zur Aufarbeitung auf Wasser
gegeben. Es wird auf pH 7 gestellt und 3 mal mit Ethylacetat extrahiert. Die ver-
einigte organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum
getrocknet.

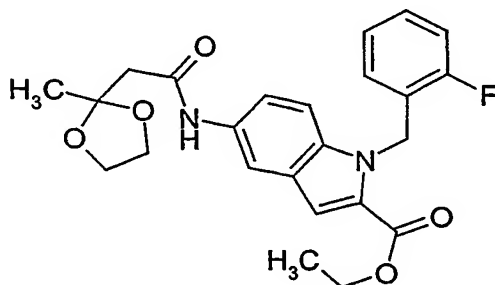
15 Ausbeute: 31.7 g (100 % d. Th.)

HPLC (Methode 6): $R_t = 5.18$ min

MS (ESIpos): $m/z = 411$ (M+H)⁺

Beispiel XXXVIII

20 1-(2-Fluorbenzyl)-5-{[(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetyl]amino}-1H-indol-2-
carbonsäureethylester



Man gibt 140 mg (0.96 mmol) (2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)essigsäure in 5 ml DMF und 547 mg (1.44 mmol) O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat mit 186 mg 0.25 ml (1.44 mmol) N,N-Diisopropylethylamin dazu. Anschließend wird 300 mg (0.96 mmol) 5-Amino-1-(2-fluorbenzyl)-1H-indol-2-carbonsäureethylester aus Beispiel XXXVI zugegeben. Die Mischung wird 3 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird das DMF abrotiert. Und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit wässriger Salzsäure extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum getrocknet.

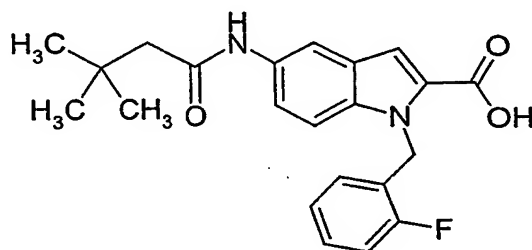
Ausbeute: 254 mg (44 % d. Th.)

LC/MS (Methode 5): $R_t = 2.98$ min

MS (EI): $m/z = 441$ (M+H)⁺

Beispiel XXXIX

5-[(3,3-Dimethylbutanoyl)amino]-1-(2-fluorbenzyl)-1H-indol-2-carbonsäure



Herstellung analog wie Beispiel XXII mit 12.50 g (31.53 mmol) 5-[(3,3-Dimethylbutanoyl)amino]-1-(2-fluorbenzyl)-1H-indol-2-carbonsäureethylester aus Beispiel XXXVII und 31.5 ml (63.0 mmol) 2 M Lithiumhydroxidlösung.

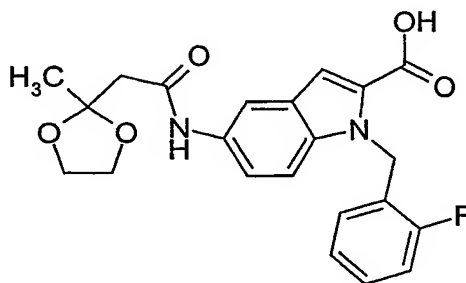
Ausbeute: 9.93 g (81 % d. Th.)

HPLC (Methode 6): $R_t = 4.57$ min

MS (ESIpos): $m/z = 383$ (M+H)⁺

Beispiel XL

1-(2-Fluorbenzyl)-5-[[[(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetyl]amino]-1H-indol-2-carbonsäure



5

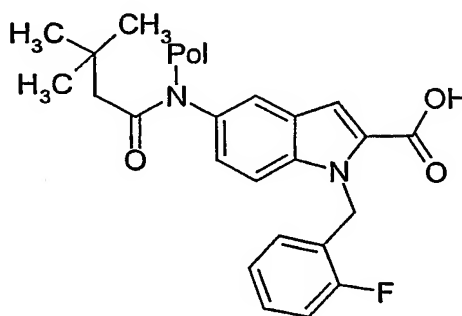
Herstellung analog wie Beispiel XXII mit 234 mg (0.63 mmol) Ethyl-1-(2-fluorbenzyl)-5-[[[(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetyl]amino]-1H-indol-2-carbonsäureethylester aus Beispiel XXXVIII und 0.53 ml (1.06 mmol) Lithiumhydroxidlösung.

10

Ausbeute: 198 mg (36 % d. Th.)

LC/MS (Methode 1): $R_t = 4.00$ min

MS (EI): $m/z = 413$ (M+H)⁺

Beispiel XLI

15

Es wird 100 mg (0.08 mmol) NovaCHO Harz in Toluol/ Trimethylorthoformiat vorgelegt und mit 130 mg (0.42 mmol) 5-Amino-1-(2-fluorbenzyl)-1H-indol-2-carbonsäureethylester aus Beispiel XXXVI versetzt. Es wird 20 Stunden geschüttelt, anschließend abfiltriert und mit DMF gewaschen. Das resultierende Harz wird in DMF vorlegt und mit 86 mg (0.33 mmol) Tetra-n-butylammoniumborhydrid versetzt. Es

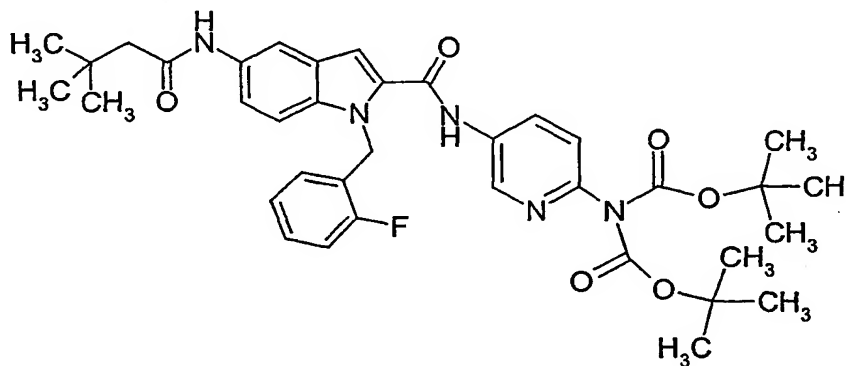
20

wird 20 Stunden geschüttelt, anschließend abfiltriert und mit Methanol, Dichlormethan/Essigsäure 10/1, Methanol, Dichlormethan/Diethylether 10/1, Methanol und Dichlormethan gewaschen.

- 5 1000 mg (0.85 mmol) des beschriebenen Harzes wird mit 30 ml Dichlormethan, mit 1.29 g (1.77 ml, 12.75 mmol) Triethylamin und 1.14 g (1.19 ml, 8.50 mmol) Dimethylbuttersäurechlorid versetzt. Dann wird die Mischung 20 Stunden geschüttelt, abgesaugt und mit DMF, Methanol und Dichlormethan nachgewaschen.
- 10 1000 mg (2.61 mmol) des so entstandenen Harzes wird mit 15 ml Dioxan und mit 7.5 ml Kaliumhydroxid/Methanol (100 mg/ml) versetzt. Dann wird die Mischung über das Wochenende geschüttelt, abgesaugt und mit DMF, 30 %iger Essigsäure, Methanol und Dichlormethan nachgewaschen.

15 **Beispiel XLII**

Di-(tert-butyl)-5-({[5-[(3,3-dimethylbutanoyl)amino]-1-(2-fluorbenzyl)-1H-indol-2-yl]carbonyl}amino)-2-pyridinylimidodicarbonat



20

Di-(tert-butyl)-5-nitro-2-pyridinylimidodicarbonat:

Es werden 5.0 g (35.94 mmol) 2-Amino-5-nitropyridin in 200 ml Dichlormethan gelöst und auf 0°C abgekühlt. Dazu werden dann 9.29 g 12.52 ml (71.88 mmol) N,N-Diisopropylethylamin, 19.61 g (89.86 mmol) Pyrokohlensäure-di-tert.-butylester und

25 4.83 g (39.54 mmol) 4-Dimethylaminopyridin zugegeben. Das Gemisch wird über

Nacht bei RT gerührt. Es wird mit Ethylacetat verdünnt, mit wässriger Ammoniumchloridlösung dreimal, mit ges. Natriumchloridlösung einmal, mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung zweimal und noch einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, 5
filtriert und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 10 g (82 % d. Th.)

Di-(tert-butyl)-5-amino-2-pyridinylimidodicarbonat:

Man löst 7.0 g (20.63 mmol) Di-(tert-butyl)-5-nitro-2-pyridinylimidodicarbonat in 10
150 ml Ethanol und 50 ml Dichlormethan. Es wird bei Normaldruck hydriert. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz über einem Seitzfilter filtriert und mit THF gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 5.70 g (89 % d. Th.)

15 Titelverbindung:

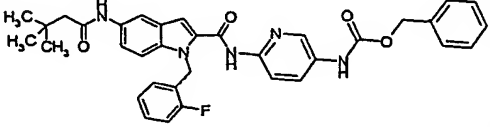
Unter Argon werden 200 mg (0.52 mmol) 5-[(3,3-Dimethylbutanoyl)amino]-1-(2-fluorbenzyl)-1H-indol-2-carbonsäure aus Beispiel XXXIX und 3.91 g 4 ml (49.46 mmol) Pyridin in 2 ml DMF vorgelegt. Es wird mit 596 mg (1.57 mmol) O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat und 323
20 mg (1.05 mmol) Di-(tert-butyl)-5-amino-2-pyridinylimidodicarbonat versetzt. Es wird über Nacht bei RT gerührt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Ethylacetat und ges. Natriumchloridlösung extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum getrocknet. Es wird über eine HPLC gereinigt.

25 Ausbeute: 111 mg (24 % d. Th.)

LC/MS (Methode 2): $R_t = 4.30$ min

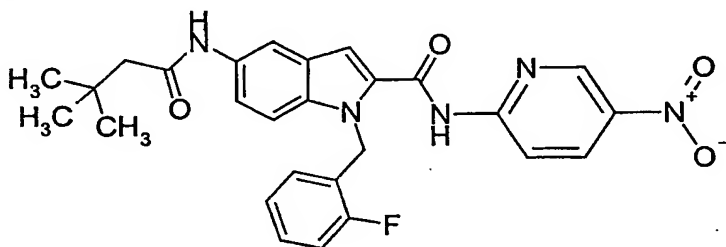
MS (EI): $m/z = 672$ (M-H)⁺

Die Herstellung der folgenden Verbindung erfolgt analog zu der in Beispiel XLII
30 (Amidkupplung) beschriebenen Weise:

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
XLIII		HPLC (Methode 6): $R_t = 4.97$ min MS (ESIpos): $m/z = 608$ (M+H) ⁺

Beispiel XLIV

5-[(3,3-Dimethylbutanoyl)amino]-1-(2-fluorbenzyl)-N-(5-nitro-2-pyridinyl)-1H-indol-2-carboxamid



Unter Argon werden 400 mg (1.05 mmol) 5-[(3,3-Dimethylbutanoyl)amino]-1-(2-fluorbenzyl)-1H-indol-2-carbonsäure aus Beispiel XXXIX in 10 ml DMF gelöst. Es wird auf 0°C abgekühlt und mit 202 mg (81.57 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 278 mg (1.26 mmol) N,N-Bis-(2-methoxyethyl)-N-(trifluor-14-sulfanyl)amin versetzt. Es wird 15 Minuten bei dieser Temperatur nachgerührt und sofort weiter umgesetzt.

Die Hälfte der Lösung wird auf 0°C abgekühlt und mit 119 mg (0.86 mmol) 5-Nitro-2-pyridinamin versetzt. Nach 15 Minuten lässt man auf RT kommen und rührt für weitere 24 Stunden nach. Zur Aufarbeitung wird mit Ethylacetat verdünnt und mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung 3 mal gewaschen. Die organische Phase wird einmal mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt.

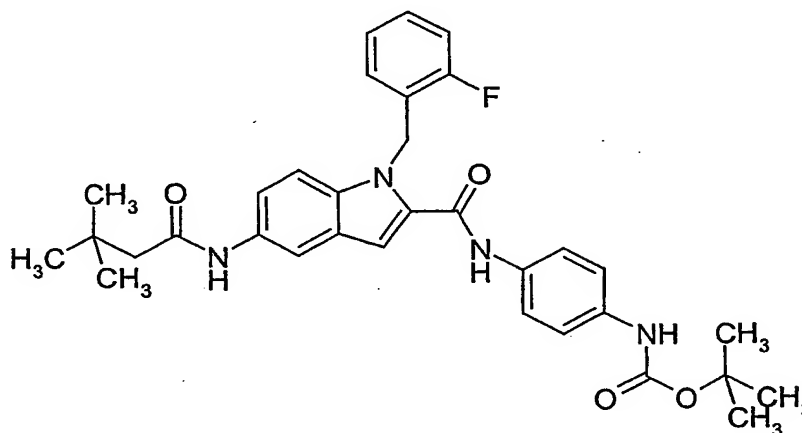
Ausbeute: 55 mg (25 % d. Th.)

HPLC (Methode 1): $R_t = 5.20$ min

MS (ESIpos): $m/z = 504$ (M+H)⁺

Beispiel XLV

tert-Butyl-4-({[5-[(3,3-dimethylbutanoyl)amino]-1-(2-fluorbenzyl)-1H-indol-2-yl]carbonyl} amino)phenylcarbamat



5

10

Man legt 50 mg (0.13 mmol) 5-[(3,3-Dimethylbutanoyl)amino]-1-(2-fluorbenzyl)-1H-indol-2-carbonsäure aus Beispiel XXXIX, 37.6 mg (0.20 mmol) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid x HCl und 8 mg (0.07 mmol) 4-Dimethylaminopyridin in DMF vor. Dazu wird 32.7 mg (0.16 mmol) tert-Butyl-4-aminophenylcarbamate zugegeben und über Nacht bei RT nachgerührt. Das Gemisch wird zur Aufarbeitung mit wässriger Salzsäure und Dichlormethan verdünnt und extrahiert. Die organische Phase wird mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum getrocknet.

15

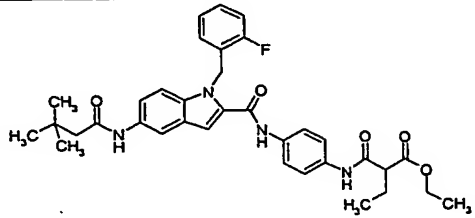
Ausbeute: 104 mg (82 % d. Th.)

LC/MS (Methode 4): $R_t = 5.20$ min

MS (EI): $m/z = 571$ (M-H)⁺

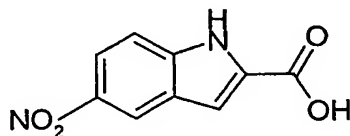
20

Die Herstellung der folgenden Verbindung erfolgt analog zu der in Beispiel XLV beschriebenen Weise:

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
XLVI		LC/MS (Methode 1): $R_t = 5.09$ min MS (EI): $m/z = 615$ ($M+H$) ⁺

Beispiel XLVII

5-Nitro-1H-indol-2-carbonsäure



5

Man löst 16.5 g (66.93 mmol) 5-Nitroindol-2-carbonsäureethylester in je 200 ml Methanol und THF und gibt dazu 67 ml (133.85 mmol) Lithiumhydroxidlösung dazu. Es wird für eine halbe Stunde bei 90°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch zur Aufarbeitung mit wässriger Salzsäure und Ethylacetat verdünnt und extrahiert. Die organische Phase wird mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum getrocknet.

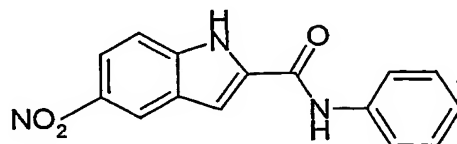
Ausbeute: 15 g (100 % d. Th.)

LC/MS (Methode 4): $R_t = 3.18$ minMS (EI): $m/z = 205$ ($M-H$)⁺

15

Beispiel XLVIII

5-Nitro-N-phenyl-1H-indol-2-carbonsäureamid



20

- 70 -

Man legt 5.44 g (26.39 mmol) 5-Nitro-1H-indol-2-carbonsäure aus Beispiel XLVII, 7.59 g (39.58 mmol) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid x HCl und 1.61 g (13.19 mmol) 4-Dimethylaminopyridin in 400 ml Dichlormethan:DMF 10:1 Gemisch vor. Dazu wird 2.95 g 2.89 ml (31.67 mmol) Anilin zugegeben und über Nacht bei RT nachgerührt. Das Gemisch wird zur Aufarbeitung mit wässriger Salzsäure und Dichlormethan verdünnt und extrahiert. Die organische Phase wird mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum getrocknet.

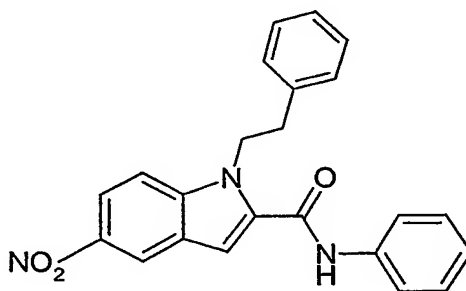
Ausbeute: 5.83 g (75 % d. Th.)

LC/MS (Methode 4): $R_t = 4.01$ min

MS (EI): $m/z = 280$ (M-H)⁺

Beispiel XLIX

5-Nitro-N-phenyl-1-(2-phenylethyl)-1H-indol-2-carbonsäureamid



200 mg (0.71 mmol) 5-Nitro-N-phenyl-1H-indol-2-carbonsäureamid aus Beispiel XLVIII werden unter Argon in 5 ml Dimethylformamid vorgelegt. 85.3 mg (2.13 mmol) Natriumhydrid (60 %ige Dispersion in Paraffin) werden portionsweise zugegeben und der Ansatz 30 min bei RT gerührt. Anschließend wird 657 mg (3.56 mmol) (2-Bromethyl)benzol zugegeben und der Ansatz für 5 h bei 100°C nachgerührt. Zur Beendigung der Reaktion erfolgt die weitere Zugabe von 3 eq. Natriumhydrid und 5 eq. Bromid und man lässt bei 100°C für 7 Stunden rühren. Das Reaktionsgemisch wird auf wässrige Salzsäure gegeben und mit Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Das erhaltene Rohprodukt wird säulen-

chromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Laufmittel: Cyclohexan-Essigsäureethyl-
ester 6:1).

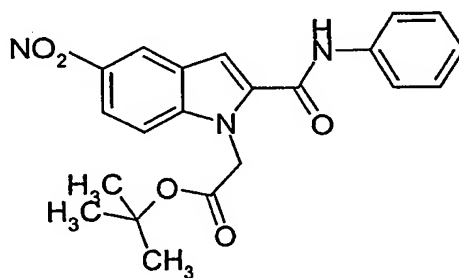
Ausbeute: 56 mg (20 % d. Th.)

LC/MS (Methode 1): $R_t = 5.05$ min

5 MS (EI): $m/z = 384$ (M-H)⁺

Beispiel L

[2-(Anilincarbonyl)-5-nitro-1H-indol-1-yl]essigsäure-tert-butylester



10

Unter Argon wird 328 mg (1.24 mmol) 1,4,7,10,13,16-Hexaoxacyclooctadecan (18-Krone-6) in 61 ml Dichlormethan vorgelegt und mit 15 ml (14.93 mmol) 1 molarer Kalium-tert.-butylatlösung in THF und 3.50 g (12.44 mmol) 5-Nitro-N-phenyl-1H-indol-2-carbonsäureamid aus Beispiel XLVIII versetzt. Es wird 15 Minuten bei RT nachgerührt und auf 0°C abgekühlt. Dazu wird eine Lösung aus 3.64 g (18.67 mmol) tert-Butylbromacetat in 100 ml THF langsam zugetropft. Das Eisbad wird entfernt und über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Wasser verdünnt und das THF im Vakuum abrotiert. Der wässrige Rückstand wird mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase wird mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum getrocknet.

15

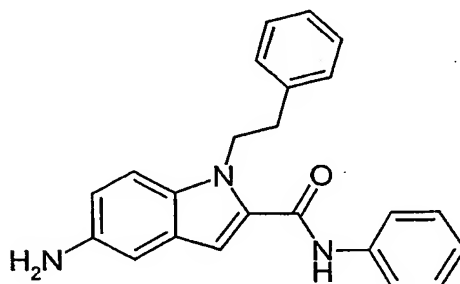
20

Ausbeute: 4.35 g (69 % d. Th.)

LC/MS (Methode 2): $R_t = 3.90$ min

MS (EI): $m/z = 418$ (M+Na)⁺

25

Beispiel LI**5-Amino-N-phenyl-1-(2-phenylethyl)-1H-indol-2-carbonsäureamid**

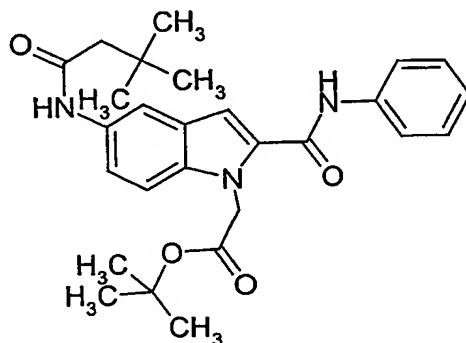
- 5 Man legt 50 mg (0.13 mmol) 5-Nitro-N-phenyl-1-(2-phenylethyl)-1H-indol-2-carbonsäureamid aus Beispiel XLIX in 7 ml Ethylacetat und 7 ml Ethanol vor. Dazu wird 49 mg (0.78 mmol) Ammoniumformiat und 14 mg Palladium auf Aktivkohle gegeben. Es wird zum Rückfluss gekocht und bei 50°C entsteht eine Gasentwicklung. Nach 4 Stunden bei Rückfluss wird abgekühlt und über Kieselgur abfiltriert
- 10 und mit 500 ml Ethanol nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand getrocknet. Man erhält 115 mg eines weißen Feststoffs, der noch anorganische Salze enthält und ohne Reinigung weiter umgesetzt wird.

- 15 Die Herstellung der folgenden Verbindung erfolgt analog zu der in Beispiel XLXI beschriebenen Weise:

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
LII		LC/MS (Methode 4): $R_t = 2.60$ min MS (EI): $m/z = 366$ ($M+H$) ⁺

Beispiel LIII

{2-(Anilincarbonyl)-5-[(3,3-dimethylbutanoyl)amino]-1H-indol-1-yl}essigsäure-tert-butylester



5

Unter Argon gibt man 50 mg (0.14 mmol) [5-Amino-2-(anilincarbonyl)-1H-indol-1-yl]essigsäure-tert-butylester aus Beispiel LII mit 15.23 mg (0.02 ml, 0.15 mmol) Triethylamin in 2 ml THF. Es wird auf 0°C abgekühlt und mit einer Lösung aus 20.26 mg (0.02 ml, 0.15 mmol) 3,3-Dimethylbuttersäurechlorid in 0.2 ml THF versetzt. Es wird 2 Stunden bei RT nachgerührt und zur Aufarbeitung in verdünnte

10

Salzsäure und Ethylacetat gegeben und extrahiert. Die organische Phase wird mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Laufmittel: Cyclohexan-Essigsäureethylester 2:1).

15

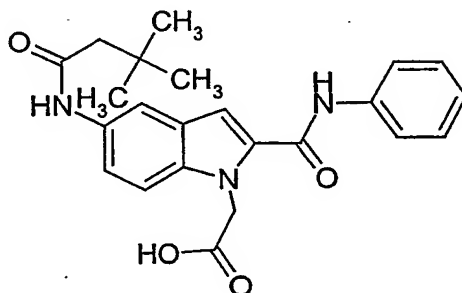
Ausbeute: 80 mg (93 % d. Th.)

LC/MS (Methode 1): $R_t = 4.78$ min

MS (EI): $m/z = 464$ ($M+H$)⁺

Beispiel LIV

{2-(Anilincarbonyl)-5-[(3,3-dimethylbutanoyl)amino]-1H-indol-1-yl}essigsäure



5

70 mg (0.15 mmol) {2-(Anilincarbonyl)-5-[(3,3-dimethylbutanoyl)amino]-1H-indol-1-yl}essigsäure-tert-butylester aus Beispiel LIII wird mit 0.50 ml Trifluoressigsäure und 1 ml Dichlormethan zusammen eine Stunde bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand im Vakuum getrocknet.

10

Ausbeute: 86.7 mg (100 % d. Th.)

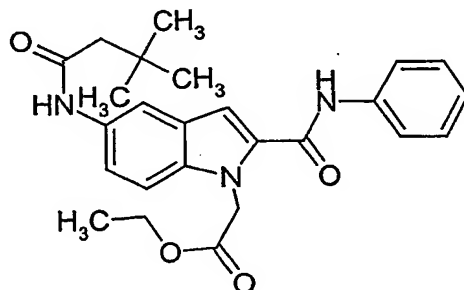
LC/MS (Methode 1): $R_t = 4.43$ min

MS (EI): $m/z = 408$ ($M+H$)⁺

Beispiel LV

15

{2-(Anilincarbonyl)-5-[(3,3-dimethylbutanoyl)amino]-1H-indol-1-yl}essigsäureethylester



20

Man legt 1.50 g (3.68 mmol) {2-(Anilincarbonyl)-5-[(3,3-dimethylbutanoyl)amino]-1H-indol-1-yl}essigsäure aus Beispiel LIV, 225 mg (1.84 mmol) 4-Dimethylamino-

pyridin und 203.5 mg (4.42 mmol) Ethanol in Dichlormethan vor. Die Mischung wird auf 0°C abgekühlt und mit 776 mg (4.05 mmol) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid x HCl versetzt. Es wird für 4 Stunden bei RT nachgerührt. Das Gemisch wird zur Aufarbeitung mit Wasser und Dichlormethan verdünnt und extra-

5 hiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Laufmittel: Cyclohexan-Essigsäureethylester 2:1-1:1).

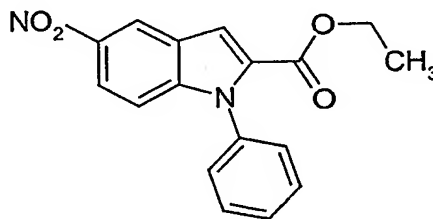
Ausbeute: 227 mg (14 % d. Th.)

LC/MS (Methode 4): $R_t = 4.60$ min

10 MS (EI): $m/z = 436$ (M+H)⁺

Beispiel LVI

5-Nitro-1-phenyl-1H-indol-2-carbonsäureethylester



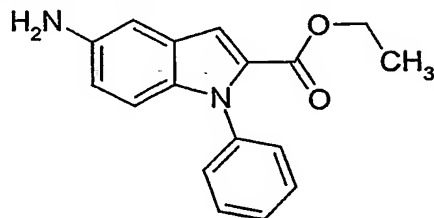
15 5.5 g (22.31 mmol) 5-Nitro-1H-indol-2-carbonsäureethylester, 6.16 g (44.62 mmol) wasserfreies Kaliumcarbonat, 77.53 g (52 ml, 493.8 mmol) Brombenzol und 1.6 g (11.15 mmol) Kupferbromid werden unter Rückfluss (ca. 156°C) 5 Tage gerührt.

20 Anschließend wird das Reaktionsgemisch filtriert und der Rückstand auf der Fritte mit Toluol gewaschen. Die gesammelten Filtrate werden eingeeengt, im Hochvakuum getrocknet und durch Flashchromatographie an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 5.71 g (82 % d. Th.)

LC/MS (Methode 1): $R_t = 5.14$ min

25 MS (EI): $m/z = 309$ (M-H)⁺

Beispiel LVII**5-Amino-1-phenyl-1H-indol-2-carbonsäureethylester**

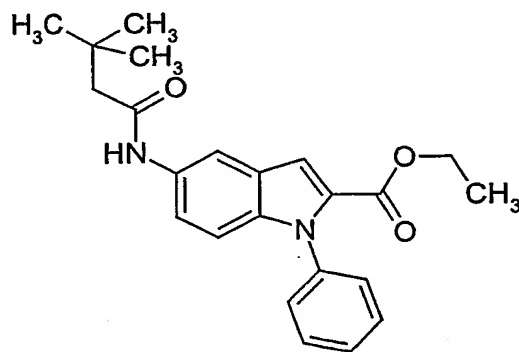
- 5 Man legt 300 mg (0.97 mmol) 5-Nitro-1-phenyl-1H-indol-2-carbonsäureethylester aus Beispiel LVI in 40 ml Ethylacetat und 40 ml Ethanol vor. Dazu wird 365 mg (5.80 mmol) Ammoniumformiat und 102 mg 10 %ige Palladium auf Aktivkohle gegeben. Es wird zum Rückfluss gekocht und bei 50°C entsteht eine Gasentwicklung. Nach 4 Stunden bei Rückfluss wird abgekühlt und über Kieselgur abfiltriert und mit 500 ml Ethanol nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand getrocknet.

Ausbeute: 355 mg (93 % d. Th.)

LC/MS (Methode 5): $R_t = 2.17$ min

MS (EI): $m/z = 281$ ($M+H$)⁺

15

Beispiel LVIII**5-[(3,3-Dimethylbutanoyl)amino]-1-phenyl-1H-indol-2-carbonsäureethylester**

20

Unter Argon gibt man 355 mg (1.27 mmol) 5-Amino-1-phenyl-1H-indol-2-carbonsäureethylester aus Beispiel LVII mit 141 mg (0.19 ml, 1.39 mmol) Triethylamin in 4 ml THF. Es wird auf 0°C abgekühlt und mit einer Lösung aus 170 mg (0.18 ml, 1.27 mmol) 3,3-Dimethylbuttersäurechlorid in 2 ml THF versetzt. Es wird 2 Stunden bei RT nachgerührt. Zur vollständigen Umsetzung werden weitere 1 eq. Triethylamin und 1 eq. Säurechlorid zugegeben und 2 Stunden bei RT nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird auf verdünnte Salzsäure und Ethylacetat gegeben und extrahiert. Die organische Phase wird mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Laufmittel: Cyclohexan-Essigsäureethylester 3:1-1:1).

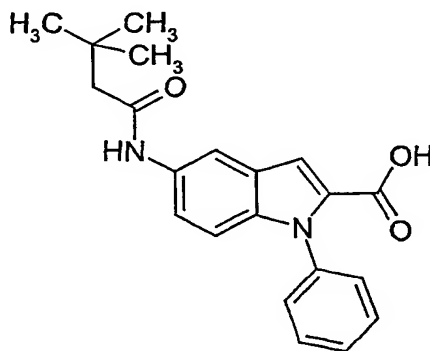
Ausbeute: 118 mg (25 % d. Th.)

LC/MS (Methode 5): $R_t = 3.54$ min

MS (EI): $m/z = 379$ ($M+H$)⁺

Beispiel LIX

5-[(3,3-Dimethylbutanoyl)amino]-1-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure



Man löst 119 mg (0.31 mmol) 5-[(3,3-Dimethylbutanoyl)amino]-1-phenyl-1H-indole-2-carbonsäureethylester aus Beispiel LVIII in je 2 ml Methanol und THF und gibt dazu 0.31 ml (0.63 mmol) 2 M Lithiumhydroxidlösung dazu. Es wird für eine Stunde bei 90°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch zur Aufarbeitung

- 78 -

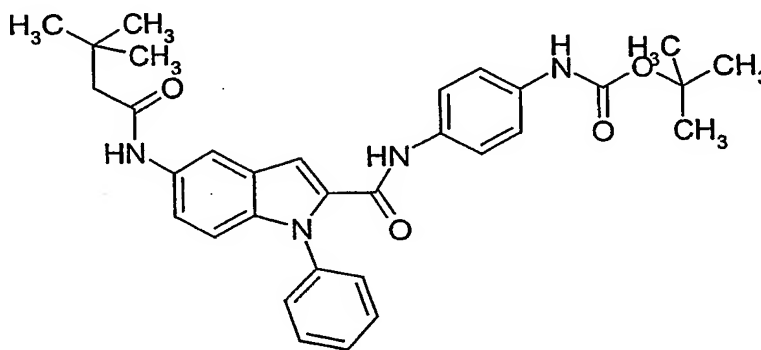
mit wässriger Salzsäure und Ethylacetat verdünnt und extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 151 mg (100 % d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.03 (s, 9H), 2.18 (s, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.31-7.40 (m, 3H), 7.46-7.59 (m, 4H), 8.15 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 12.73 (br. s, 1H).

Beispiel LX

tert-Butyl-4-[(5-[(3,3-dimethylbutanoyl)amino]-1-phenyl-1H-indol-2-yl)carbonyl)-amino]phenylcarbamate



Man legt 75 mg (0.21 mmol) 5-[(3,3-Dimethylbutanoyl)amino]-1-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure aus Beispiel LIX, 61.55 mg (0.32 mmol) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid x HCl und 13.1 mg (0.11 mmol) 4-Dimethylaminopyridin in 4 ml Dichlormethan vor. Dazu wird 44.6 mg (0.21 mmol) tert-Butyl-4-aminophenylcarbamate zugegeben und 3 Stunden bei RT nachgerührt. Das Gemisch wird zur Aufarbeitung mit wässriger Salzsäure und Dichlormethan verdünnt und extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum getrocknet.

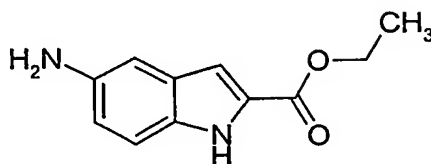
Ausbeute: 87 mg (60 % d. Th.)

LC/MS (Methode 4): R_t = 5.02 min

MS (EI): m/z = 539 (M-H)⁺

Beispiel LXI

5-Amino-1H-indol-2-carbonsäureethylester



Unter Argon legt man 15 g (60.84 mmol) 5-Nitro-1H-indol-2-carbonsäureethylester in 750 ml Ethylacetat und 750 ml Ethanol vor. Dazu wird 15.82 g (15.82 mmol) Ammoniumformiat und 1.50 g 10 %ige Palladium auf Aktivkohle gegeben. Es wird 30 Minuten bei 90°C gerührt, dann wird abgekühlt und über Celite abfiltriert und mit Ethylacetat nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand in Chloroform gelöst und zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum einrotiert.

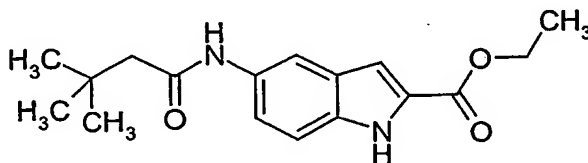
Ausbeute: 12.81 g (100 % d. Th.)

LC/MS (Methode 4): $R_t = 0.37$ minMS (EI): $m/z = 205$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.31$ (t, 3H), 4.29 (q, 2H), 4.67 (s, 2H), 6.62-6.76 (m, 2H), 6.79-6.88 (m, 1H), 7.11-7.22 (m, 1H), 11.41 (br. s, 1H).

Beispiel LXII

5-[(3,3-Dimethylbutanoyl)amino]-1H-indol-2-carbonsäureethylester



Man gibt 3.76 g (18.4 mmol) 5-Amino-1H-indol-2-carbonsäureethylester aus Beispiel LXI mit 2.05 g (2.82 ml, 20.3 mmol) Triethylamin in 40 ml THF. Es wird auf 0°C abgekühlt und mit einer Lösung aus 2.48g (2.56 ml, 18.4 mmol) 3,3-Di-

methyllbuttersäurechlorid in 20 ml THF versetzt. Es wird über 2 h bei RT nachgerührt und zur Aufarbeitung auf Wasser gegeben. Es wird auf pH 7 gestellt und 3 mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum getrocknet.

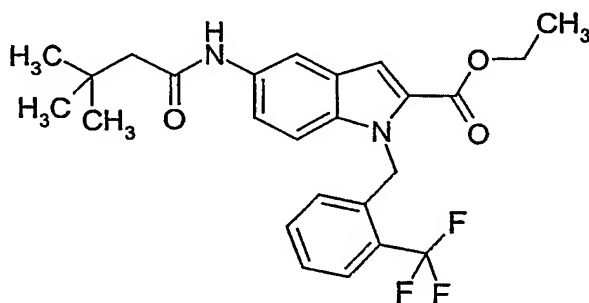
5 Ausbeute: 5.49 g (98 % d. Th.)

HPLC (Methode 4): $R_t = 4.20$ min

MS (ESIpos): $m/z = 303$ (M+H)⁺

Beispiel LXIII

10 5-[(3,3-Dimethylbutanoyl)amino]-1-[2-(trifluormethyl)benzyl]-1H-indol-2-carbonsäureethylester



15 Unter Argon wird 35 mg (0.13 mmol) 1,4,7,10,13,16-Hexaoxacyclooctadecan (18-Krone-6) in 7 ml THF vorgelegt und mit 1.98 ml (1.98 mmol) 1 molarer Kalium-tert.-butylatlösung in THF und 400 mg (1.32 mmol) 5-[(3,3-Dimethylbutanoyl)amino]-1H-indol-2-carbonsäureethylester aus Beispiel LXII versetzt. Es wird 15 Minuten bei RT nachgerührt und auf 0°C abgekühlt. Dazu wird eine Lösung aus 474 mg (1.98 mmol) 2-Trifluormethylbenzylbromid in 12 ml THF langsam zuge-

20 tropft. Das Eisbad wird entfernt und 1 Stunde bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Wasser verdünnt und das THF im Vakuum abrotiert. Der wässrige Rückstand wird mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase wird mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum getrocknet. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Laufmittel: Cyclo-

25 hexan:Ethylacetat 5:1) gereinigt.

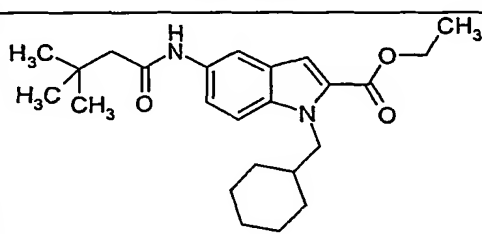
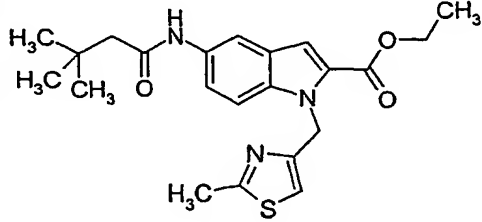
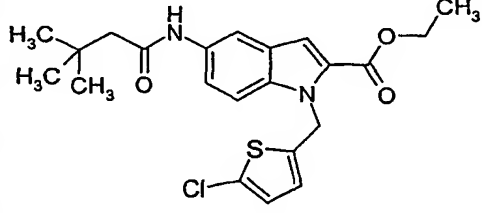
Ausbeute: 238 mg (39 % d. Th.)

HPLC (Methode 5): $R_t = 3.60$ min

MS (ESIpos): $m/z = 461$ ($M+H$)⁺

Die Herstellung der folgenden Verbindungen erfolgt analog zu der in Beispiel LXIII beschriebenen Weise:

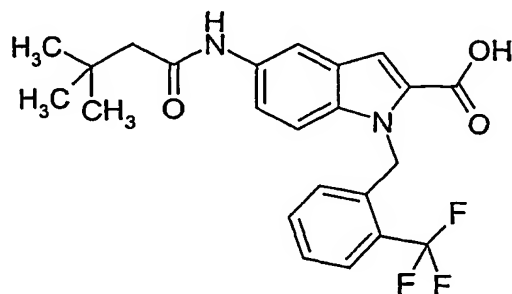
5

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
LXIV		LC/MS (Methode 1): $R_t = 5.50$ min MS (EI): $m/z = 399$ ($M+H$) ⁺
LXV		LC/MS (Methode 2): $R_t = 3.55$ min MS (EI): $m/z = 414$ ($M+H$) ⁺
LXVI		LC/MS (Methode 2): $R_t = 4.18$ min MS (EI): $m/z = 433$ ($M+H$) ⁺

Beispiel LXVII

5-[(3,3-Dimethylbutanoyl)amino]-1-[2-(trifluormethyl)benzyl]-1H-indol-2-carbonsäure

10



Man löst 105 mg (0.26 mmol) 5-[(3,3-Dimethylbutanoyl)amino]-1-[2-(trifluoromethyl)benzyl]-1H-indol-2-carbonsäureethylester aus Beispiel LXIII in je 1 ml Methanol und THF und gibt dazu 0.26 ml (0.52 mmol) 2M Lithiumhydroxidlösung.

5 Es wird für eine Stunde bei 90°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch zur Aufarbeitung mit wässriger Salzsäure und Ethylacetat verdünnt und extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum getrocknet.

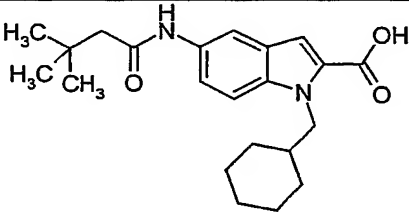
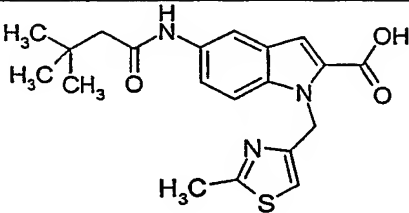
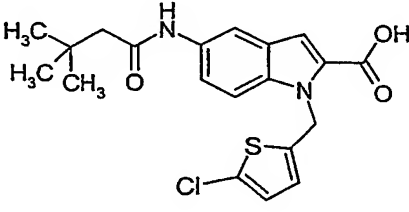
Ausbeute: 89 mg (89 % d. Th.)

10 HPLC (Methode 4): $R_t = 4.76$ min

MS (ESIpos): $m/z = 433$ (M+H)⁺

Die Herstellung der folgenden Verbindungen erfolgt analog zu der in Beispiel LXVII beschriebenen Weise:

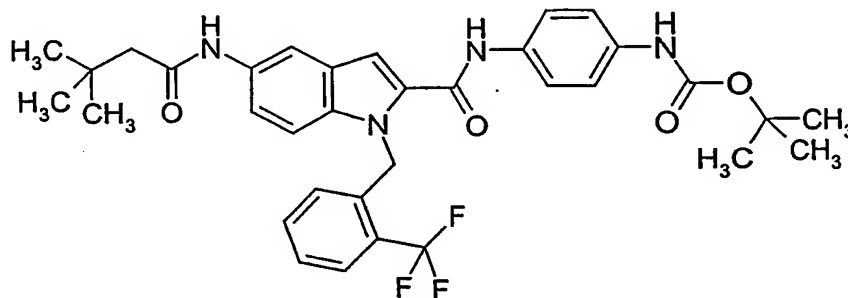
15

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
LXVIII		LC/MS (Methode 1): $R_t = 5.80$ min MS (EI): $m/z = 371$ (M+H) ⁺
LXIX		LC/MS (Methode 4): $R_t = 3.95$ min MS (EI): $m/z = 386$ (M+H) ⁺
LXX		¹ H-NMR (200 MHz, DMSO-d ₆): $\delta = 1.05$ (s, 9H), 2.19 (s, 2H), 5.89 (s, 2H), 5.95 (s, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 9.78 (s, 1H).

Beispiel LXXI

tert-Butyl-4-[(5-[(3,3-dimethylbutanoyl)amino]-1-[2-(trifluormethyl)benzyl]-1H-indol-2-yl]carbonyl)amino]phenylcarbamate

5



10

Man legt 125 mg (0.29 mmol) 5-[(3,3-Dimethylbutanoyl)amino]-1-[2-(trifluoromethyl)benzyl]-1H-indol-2-carbonsäure aus Beispiel LXVII, 83 mg (0.43 mmol) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid x HCl und 17.7 mg (0.14 mmol) 4-Dimethylaminopyridin in 6 ml Dichlormethan vor. Dazu wird 60 mg (0.29 mmol) tert-Butyl-4-aminophenylcarbamate zugegeben und 4 Stunden bei RT nachgerührt. Das Gemisch wird zur Aufarbeitung mit wässriger Salzsäure und Ethylacetat verdünnt und extrahiert. Die organische Phase wird mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum getrocknet.

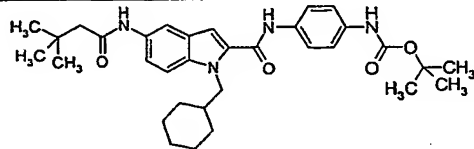
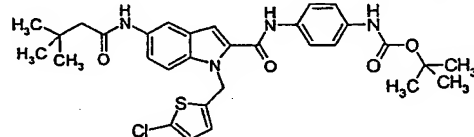
15

Ausbeute: 158 mg (87 % d. Th.)

LC/MS (Methode 1): $R_t = 5.40$ min

MS (EI): $m/z = 645$ ($M+Na$)⁺

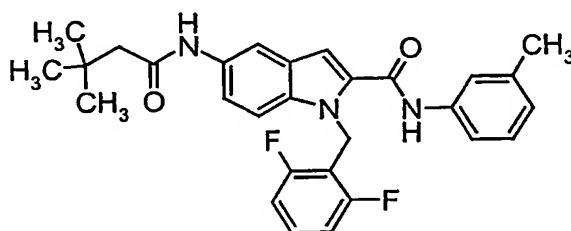
Die Herstellung der folgenden Verbindungen erfolgt analog zu der in Beispiel LXXI beschriebenen Weise:

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
LXXII		LC/MS (Methode 1): $R_t = 5.50$ min MS (EI): $m/z = 561$ ($M+H$) ⁺
LXXIII		LC/MS (Methode 1): $R_t = 5.40$ min MS (EI): $m/z = 595$ ($M+H$) ⁺

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1

1-(2,6-Difluorbenzyl)-5-[(3,3-dimethylbutanoyl)amino]-N-(3-methylphenyl)-1H-indol-2-carbonsäureamid



59 mg (0.150 mmol) der Verbindung aus Beispiel XIV und 0.04 ml (0.30 mmol) Triethylamin werden in 5 ml Dichlormethan vorgelegt. Bei 0°C wird eine Lösung von 26 mg 3,3-Dimethylbuttersäurechlorid (0.195 mmol) in 1 ml Dichlormethan zutropft und der Ansatz 30 min bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird eingeeengt und der Rückstand über Kieselgel 60 (Laufmittelgradient Cyclohexan → Cyclohexan:Essigsäureethylester 2.5:1) chromatographisch gereinigt. Das erhaltene Produkt wird in wenig Essigsäureethylester aufgenommen, unter Zugabe von n-Pentan ausgefällt, abgesaugt und getrocknet. Man erhält 35 mg (45 % d. Th.) eines hellbeigen Feststoffes.

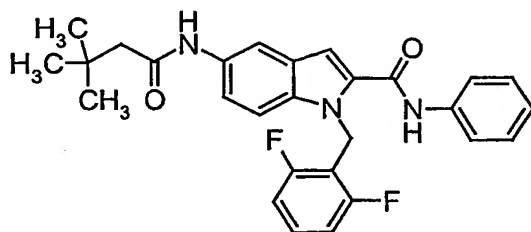
MS (ESIpos): $m/z = 490 (M+H)^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10.23$ (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.45-7.29 (m, 3H), 7.23 (t, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.03 (t, 2H), 6.92 (d, 1H), 5.96 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.18 (s, 2H), 1.03 (s, 9H).

Die nachfolgenden Beispiele werden in analoger Weise zu Beispiel 1 aus den entsprechenden Edukten hergestellt:

Beispiel 2

1-(2,6-Difluorbenzyl)-5-[(3,3-dimethylbutanoyl)amino]-N-phenyl-1H-indol-2-carbonsäureamid

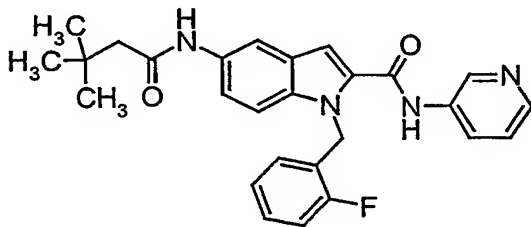


MS (ESIpos): $m/z = 476$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10.35$ (s, 1H), 9.68, (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.35 (m, 5H), 7.20 (s, 1H), 7.05 (m, 3H), 2.18 (s, 2H), 1.03 (s, 9H).

Beispiel 3

5-[(3,3-Dimethylbutanoyl)amino]-1-(2-fluorbenzyl)-N-(3-pyridinyl)-1H-indol-2-carbonsäureamid

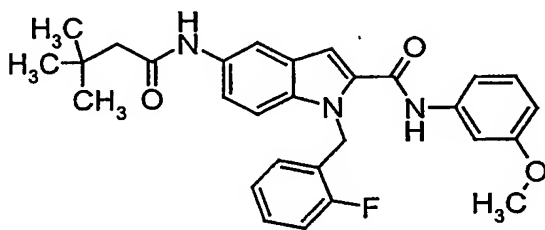


MS (ESIpos): $m/z = 459$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10.57$ (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.20-8.09 (m, 2H), 7.53-7.12 (m, 6H), 7.01 (dt, 1H), 6.60 (t, 1H), 5.90 (s, 2H), 2.19 (s, 2H), 1.04 (s, 9H).

Beispiel 4

5-[(3,3-Dimethylbutanoyl)amino]-1-(2-fluorbenzyl)-N-(3-methoxyphenyl)-1H-indol-2-carbonsäureamid

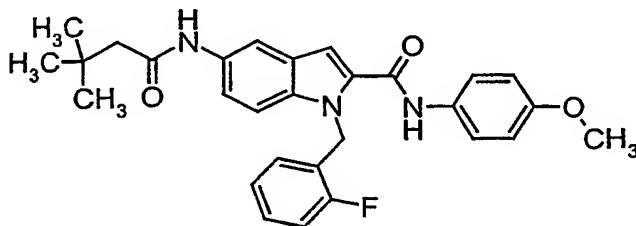


MS (ESIpos): $m/z = 488 (M+H)^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10.30$ (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.48-7.14 (m, 8H), 7.00 (dt, 1H), 6.67 (ddd, 1H), 6.61 (dt, 1H), 5.89 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.19 (s, 2H), 1.04 (s, 9H).

Beispiel 5

5-[(3,3-Dimethylbutanoyl)amino]-1-(2-fluorbenzyl)-N-(4-methoxyphenyl)-1H-indol-2-carbonsäureamid

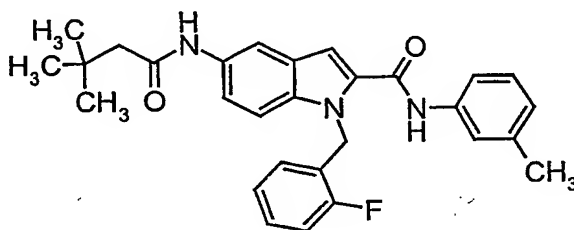


MS (ESIpos): $m/z = 488 (M+H)^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10.21$ (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.00 (dt, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.60 (dt, 1H), 5.89 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.19 (s, 2H), 1.04 (s, 9H).

Beispiel 6

5-[(3,3-Dimethylbutanoyl)amino]-1-(2-fluorbenzyl)-N-(3-methylphenyl)-1H-indol-2-carbonsäureamid

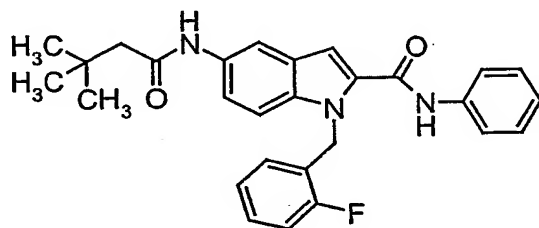


MS (ESIpos): $m/z = 472$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10.24$ (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.38-7.14 (m, 5H), 7.00 (dt, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.60 (dt, 1H), 5.89 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.19 (s, 2H), 1.04 (s, 9H).

Beispiel 7

5-[(3,3-Dimethylbutanoyl)amino]-1-(2-fluorbenzyl)-N-phenyl-1H-indol-2-carbonsäureamid

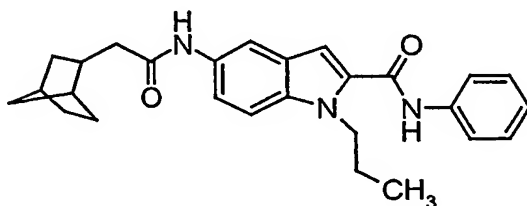


MS (ESIpos): $m/z = 458$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10.31$ (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.47-7.14 (m, 7H), 7.09 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 6.61 (t, 1H), 5.90 (s, 2H), 2.19 (s, 2H), 1.04 (s, 9H).

Beispiel 8

5-[(Bicyclo[2.2.1]hept-2-ylacetyl)amino]-N-phenyl-1-propyl-1H-indol-2-carbon-
säureamid

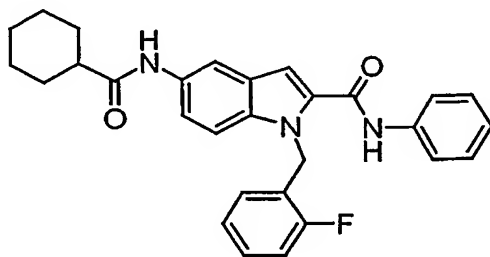


MS (ESIpos): $m/z = 430$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10.25$ (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.42-7.30 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.10 (dd, 1H), 4.50 (t, 2H), 2.40-2.09 (m, 5H), 1.84-1.06 (m, 11H), 0.81 (t, 3H), 0.73 (m, 1H).

Beispiel 9

5-[(Cyclohexylcarbonyl)amino]-1-(2-fluorobenzyl)-N-phenyl-1H-indol-2-carbon-
säureamid

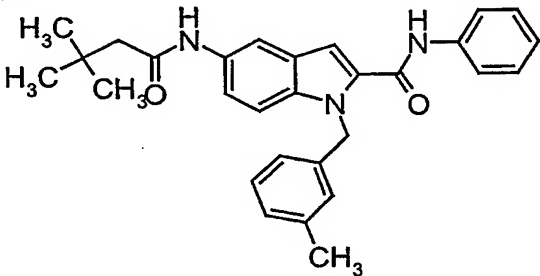
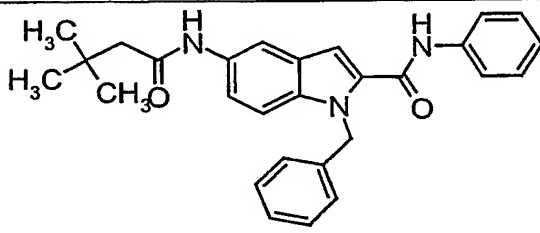
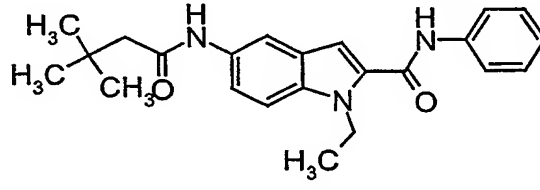
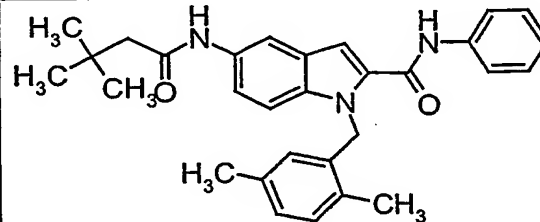


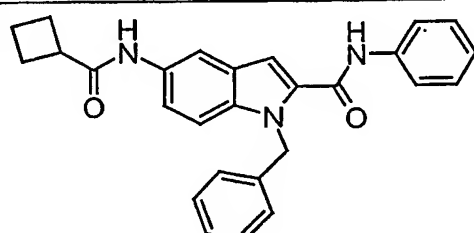
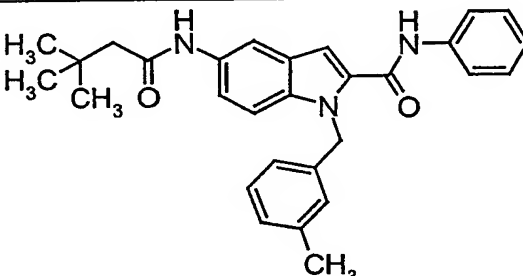
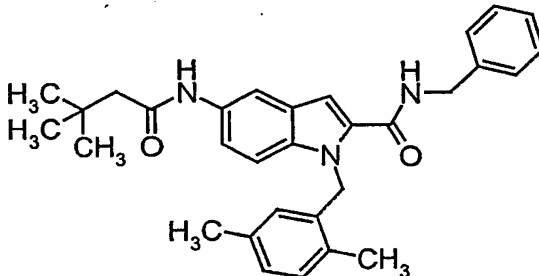
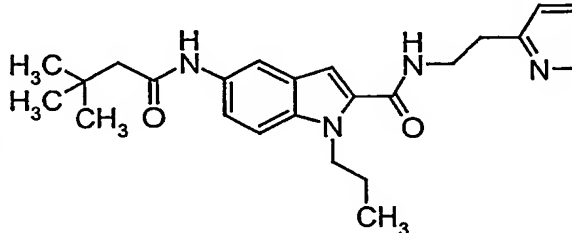
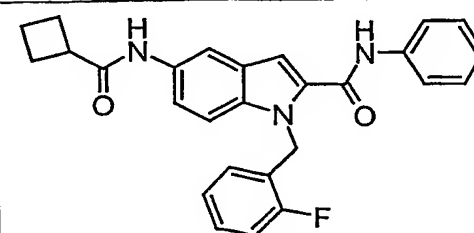
MS (ESIpos): $m/z = 470$ ($M+H$)⁺.

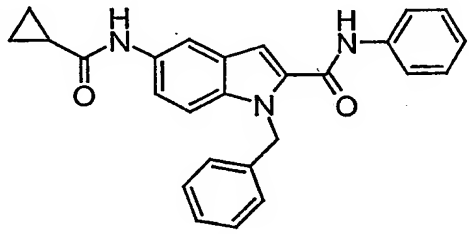
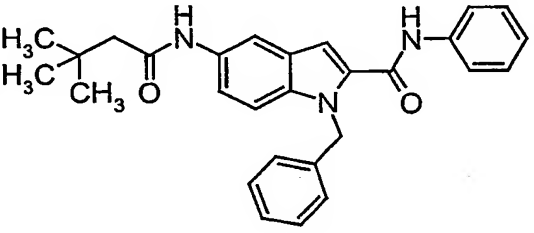
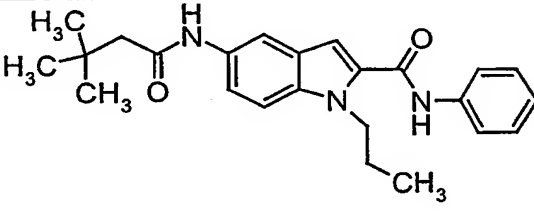
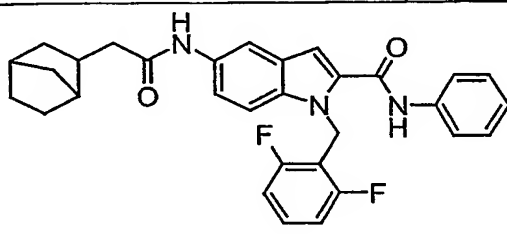
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10.32$ (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.47-7.13 (m, 7H), 7.08 (t, 1H), 6.98 (dt, 1H), 6.59 (dt, 1H), 5.90 (s, 2H), 2.33 (m, 1H), 1.88-1.60 (m, 5H), 1.52-1.15 (m, 5H).

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele können analog den oben beschriebenen Vorschriften aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt werden.

5

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
10		LC-MS (Methode MHZ2Q): $R_t = 4.93 \text{ min}$ $m/z = 454 (M+H)^+$
11		
12		LC-MS (Methode MHZ2Q): $R_t = 4.51 \text{ min}$ $m/z = 378 (M+H)^+$
13		

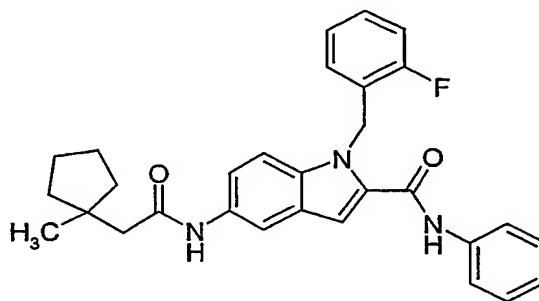
Beispiel	Struktur	Analytische Daten
14		
15		
16		
17		LC-MS (Methode MHZ2Q): $R_t = 2.96 \text{ min}$ $m/z = 421 (M+H)^+$
18		

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
19		LC-MS (Methode MHZ2Q): $R_t = 4.42 \text{ min}$ $m/z = 410 \text{ (M+H)}^+$
20		LC-MS (Methode MHZ2Q): $R_t = 4.79 \text{ min}$ $m/z = 440 \text{ (M+H)}^+$
21		MS (ESIpos): $m/z = 392 \text{ (M+H)}^+$. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10.30 \text{ (s, 1H)}$, 9.71 (s, 1H) , 8.07 (s, 1H) , 7.78 (d, 2H) , 7.51 (d, 1H) , 7.33 (m, 3H) , 7.21 (s, 1H) , 7.09 (dd, 1H) , 4.50 (t, 2H) , 2.19 (s, 2H) , $1.70 \text{ (sextett, 2H)}$, 1.04 (s, 9H) , 0.80 (t, 3H) .
22		MS (ESIpos): $m/z = 514 \text{ (M+H)}^+$. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10.39 \text{ (s, 1H)}$, 9.81 (s, 1H) , 8.03 (d, 1H) , 7.75 (d, 2H) , $7.51\text{-}6.95 \text{ (m, 6H)}$, 6.58 (t, 1H) , 5.92 (s, 2H) , $2.45\text{-}2.05 \text{ (m, 5H)}$, $1.80\text{-}1.00 \text{ (m, 8H)}$, 0.71 (m, 1H) .

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
23		<p>MS (ESIpos): $m/z = 496$ $(M+H)^+$.</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.08$ (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.48-6.85 (m, 7H), 6.72 (t, 1H), 5.89 (s, 2H), 2.49-2.11 (m, 5H), 1.68-1.05 (m, 8H), 0.73 (m, 1H).</p>
24		<p>MS (ESIpos): $m/z = 502$ $(M+H)^+$.</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 10.39$ (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.49-7.22 (m, 5H), 7.21-6.91 (m, 4H), 5.94 (s, 2H), 2.29 (t, 2H), 1.88-1.35 (m, 8H), 1.30-0.97 (m, 2H).</p>
25		<p>HPLC (SYA-HPPSK2): $R_t = 4.43$ min.</p> <p>MS (ESIpos): $m/z = 459.1$ $(M+H)^+$.</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.04$ (s, 9H), 2.19 (s, 2H), 5.89 (s, 2H), 6.59 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 7.15-7.54 (m, 5H), 7.73 (d, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.45 (d, 2H), 9.78 (s, 1H), 10.69 (s, 1H).</p>

Beispiel 26

1-(2-Fluorbenzyl)-5-[[[(1-methylcyclopentyl)acetyl]amino}-N-phenyl-1H-indol-2-carboxamid



5

Man legt 62 mg (0.20 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXVI, 58 mg (0.30 mmol) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid x HCl und 12 mg (0.1 mmol) 4-Dimethylaminopyridin in DMF vor. Dazu wird 34 mg (0.24 mmol) (1-Methylcyclopentyl)essigsäure (synthetisiert nach K. Bott, *Chem. Ber.* 1967, 100, 978-983) zugegeben und 5 h bei RT nachgerührt. Das Gemisch wird zur Auf-

10 arbeitung mit wässriger Salzsäure und Dichlormethan verdünnt und extrahiert. Die organische Phase wird mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum getrocknet. Reinigung erfolgt durch Flash-

15 chromatographie an Kieselgel.

Ausbeute: 56 mg (57 % d. Th.)

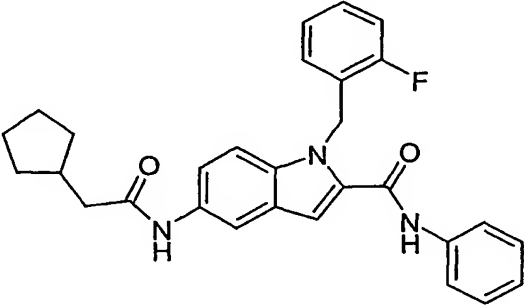
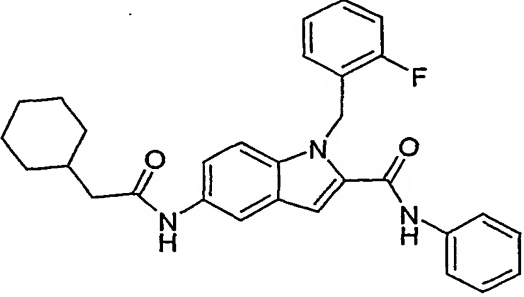
LC/MS (SMKL-ZQ-2A): $R_t = 4.15$ min.

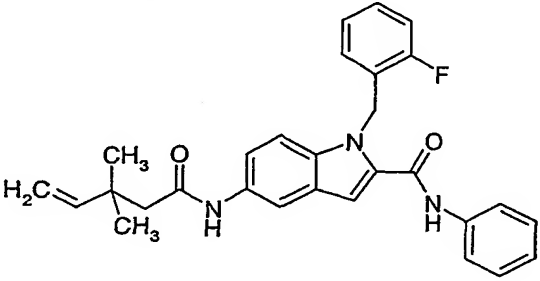
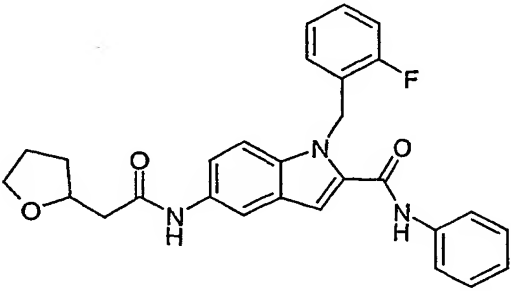
MS (ESIpos): $m/z = 484.1$ ($M+H$)⁺.

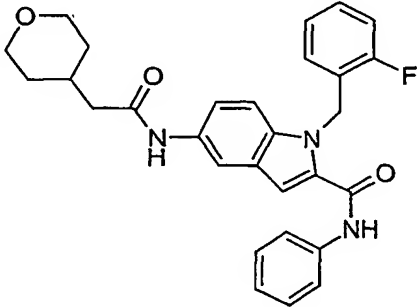
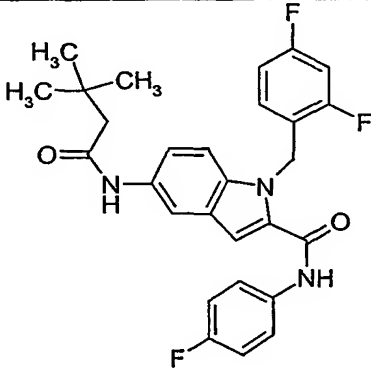
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.05$ (s, 3H), 1.63 (s, 8H), 2.29 (s, 2H), 5.90 (s, 2H), 6.60 (t, 1H), 6.91-7.39 (m, 9H), 7.44 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 8.10 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 10.37 (s, 1H).

20

Die Herstellung der folgenden Verbindungen erfolgt analog zu der in Beispiel 26 beschriebenen Weise aus den entsprechenden Ausgangsmaterialien:

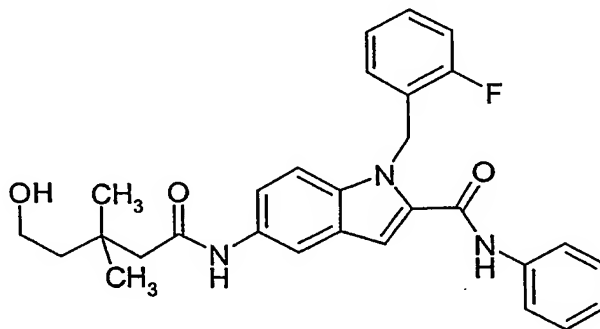
Beispiel	Struktur	Analytische Daten
27		LC/MS (Methode 2): R_t = 3.90 min. MS (ESIpos): m/z = 470 $(M+H)^+$. 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.20 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.59, (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 2.20 - 2.37 (m, 3H), 5.90 (s, 2H), 6.59 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.25 (q, 1H), 7.29-7.39 (m, 4H), 7.45 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 8.10 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 10.34 (s, 1H).
28		LC/MS (Methode 2): R_t = 4.07 min. MS (ESIpos): m/z = 484 $(M+H)^+$. 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0.98 (q, 2H), 1.11-1.31 (m, 3H), 1.69 (m, 6H), 2.18 (d, 2H), 5.90 (s, 2H), 6.59 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.25 (q, 1H), 7.29-7.39 (m, 4H), 7.45 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 8.10 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 10.34 (s, 1H).

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
29		LC/MS (SMKL-ZQ-2A): R_t = 3.95 min. MS (ESIpos): m/z = 470.2 ($M+H$) ⁺ . ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.14 (s, 6H), 2.29 (s, 2H), 4.94 (dd, 2H), 5.90 (s, 2H), 5.99 (dd, 1H), 6.60 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.21 (dt, 2H), 7.33 (t, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 8.07 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 10.35 (s, 1H).
30		LC/MS (SMKL-ZQ-2A): R_t = 3.48 min. MS (ESIpos): m/z = 472.1 ($M+H$) ⁺ . ¹ H-NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.49-1.65 (m, 1H), 1.88 (t, 2H), 1.92-2.10 (m, 1H), 3.60 (q, 1H), 3.78 (q, 1H), 4.19 (quintett, 1H), 5.90 (s, 2H), 6.59 (t, 1H), 7.02 (dt, 2H), 7.22-7.53 (m, 9H), 7.73 (d, 2H), 8.11 (d, 1H), 9.88 (s, 1H), 10.37 (s, 1H).

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
31		LC/MS (SMKL-ZQ-2A): R_t = 3.42 min. MS (ESIpos): m/z = 486.1 $(M+H)^+$. 1H -NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.19-1.28 (dd, 2H), 1.61 (d, 2H), 1.99 (s, 1H), 2.25 (d, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.83 (d, 2H), 5.90 (s, 2H), 6.59 (t, 1H), 6.97 (dt, 3H), 7.12-7.53 (m, 9H), 7.72 (d, 2H), 8.10 (d, 1H), 9.87 (s, 1H), 10.36 (s, 1H).
32		1H -NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.04 (s, 9H), 2.19 (s, 2H), 5.85 (s, 2H), 6.70 (q, 12H), 6.94 (dt, 1H), 7.10-7.28 (m, 3H), 7.28-7.42 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.75 (dd, 2H), 8.09 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 10.43 (s, 1H).

Beispiel 33

1-(2-Fluorbenzyl)-5-[(5-hydroxy-3,3-dimethylpentyl)amino]-N-phenyl-1H-indol-2-carboxamid



5

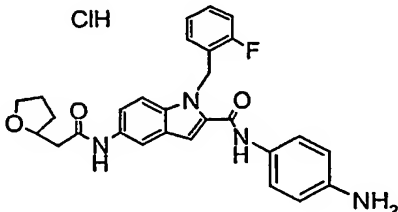
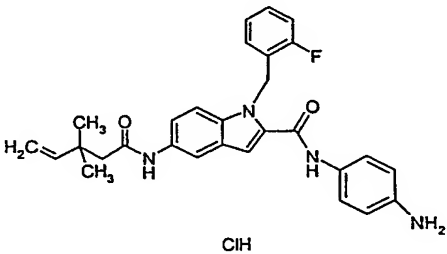
60 mg (0.13 mmol) der Verbindung aus Beispiel 29 werden in 2 ml THF gelöst und auf 0°C gekühlt. Zu dieser Lösung gibt man portionsweise innerhalb von 3.5 h Stunden verteilt insgesamt 0.93 ml (0.46 mmol) einer 0.5 molaren 9-Borabicyclo(3.3.1)nonan-Lösung in THF und lässt die Temperatur dabei auf RT ansteigen. Man rührt das Reaktionsgemisch noch eine weitere Stunde bei RT und versetzt es bei 0°C langsam mit jeweils 0.5 ml Natriumcarbonat-Lösung und Wasserstoffperoxid-Lösung. Nachdem die exotherme Reaktion beendet ist, rührt man für 30 min. bei RT nach. Anschließend verdünnt man das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat und extrahiert mit dest. Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung.

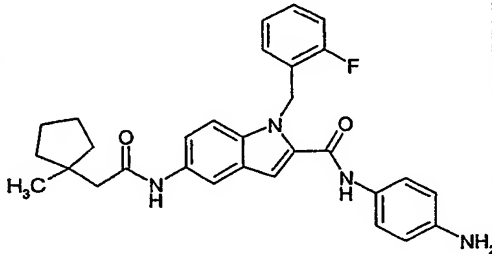
15 Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird chromatographisch über Kieselgel aufgereinigt (Eluent: Cyclohexan / Ethylacetat 5:1 bis 1:1). Man erhält 53 mg (85 % d. Th.) des Produkts.

LC/MS (MHZ2P01): $R_t = 4.63$ min.

20 MS (ESIpos): $m/z = 488.2$ (M+H)⁺.

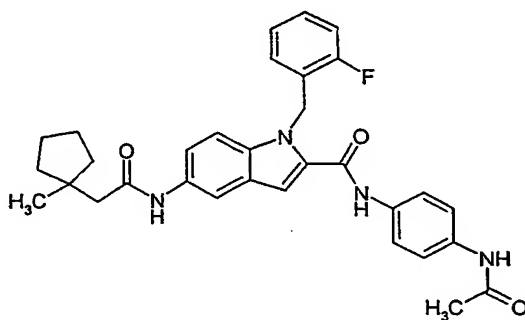
Die Herstellung der folgenden Verbindungen erfolgt analog zu der in Beispiel XXXV beschriebenen Weise:

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
34		LC/MS (Methode 2): $R_t = 2.25$ min MS (EI): $m/z = 487$ ($M+H-HCl$) ⁺
35		LC/MS (SMKL-ZQ-2A-CC): $R_t = 2.84$ min. MS (ESIpos): $m/z = 485.4$ ($M+H$) ⁺ . ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): $\delta = 1.14$ (s, 6H), 2.30 (s, 2H), 4.87-5.02 (m, 3H), 5.89 (s, 2H), 5.95 (s, 2H), 6.60 (dt, 2H), 7.01 (q, 2H), 7.13 (br s, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 10.63 (s, 1H).

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
36		LC/MS (SMKL-ZQ-2A-CC): $R_t = 2.25$ min. MS (ESIpos): $m/z = 487.1$ $(M+H)^+$. 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.55$ (quintett, 1H), 1.85 (q, 2H), 2.00 (quintett, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.61 (q, 2H), 3.76 (q, 2H), 4.18 (q, 3H), 5.90 (s, 2H), 6.58 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.22 (dt, 2H), 7.36 (d, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 8.14 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 10.56 (s, 1H).

Beispiel 37

N-[4-(Acetylamino)phenyl]-1-(2-fluorbenzyl)-5-[[1-(1-ethylcyclopentyl)acetyl]amino]-1H-indol-2-carboxamid



Man legt 79 mg (0.15 mol) der Verbindung aus Beispiel 36 und 30 mg (0.29 mmol) Triethylamin in 3 ml Dichlormethan vor und kühlt auf 0°C ab. Anschließend gibt man 11.5 mg (0.15 mmol) Acetylchlorid zu und rührt über Nacht bei RT. Man verdünnt mit 10 ml Dichlormethan und wäscht nacheinander mit 1 N Salzsäure, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Der Rückstand wird mit Diisopropylether verrührt und durch Filtration isoliert und getrocknet.

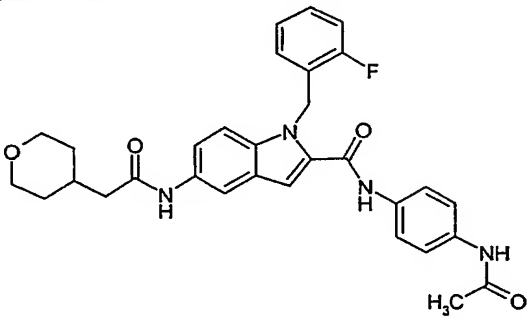
Ausbeute: 68 mg (63 % d. Th.)

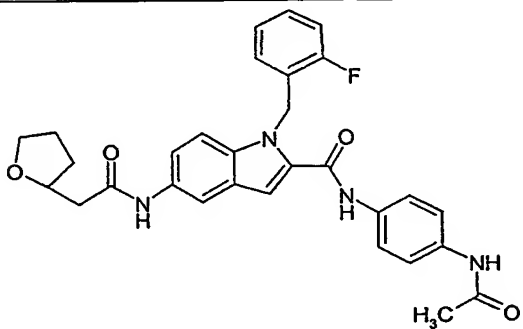
LC/MS (MHZ2P01): $R_t = 4.82$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 541.3$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.07$ (s, 3H), 1.63 (s, 8H), 2.02 (s, 3H), 2.29 (s, 2H), 5.90 (s, 2H), 6.57 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.13-7.72 (m, 7H), 8.09 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 10.31 (s, 1H)

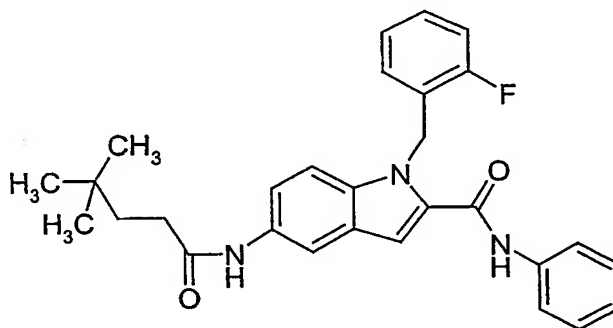
Die Herstellung der folgenden Verbindungen erfolgt analog zu der in Beispiel 37 beschriebenen Weise:

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
38		<p>LC/MS (MHZ2P01): $R_t = 3.95$ min.</p> <p>MS (ESIpos): $m/z = 543.3$ ($M+H$)⁺.</p> <p>¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.15$ (s, 1H), 2.03 (d, 8H), 2.16 (t, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.84 (t, 2H), 5.89 (s, 2H), 6.59 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 7.17-7.67 (m, 9H), 8.07 (s, 1H), 9.90 (d, 2H), 10.30 (s, 1H).</p>

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
39		LC/MS (MHZ2P01): $R_t = 3.97$ min. MS (ESIpos): $m/z = 529.1$ ($M+H$) ⁺ .

Beispiel 40

5-[(4,4-Dimethylpentanoyl)amino]-1-(2-fluorbenzyl)-N-phenyl-1H-indol-2-carboxamid



5

Eine Lösung aus 300 mg (0.83 mmol) der Verbindung aus Beispiel XVI, 51 mg (0.42 mmol) 4-Dimethylaminopyridin und 240 mg (1.25 mmol) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid x HCl in 10 ml DMF wird vorgelegt. Dazu gibt man 126 mg (1.0 mmol) 4,4-Dimethyl-2-pentinsäure (hergestellt nach *J. Chem. Soc. Perkin II* 1990, 1997ff.) und rührt über Nacht bei RT. Zur Aufarbeitung wird mit Dichlormethan und wässriger Salzsäure verdünnt und extrahiert. Die organische Phase wird mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird über eine präparative HPLC gereinigt. Man erhält 258 mg eines weißen Feststoffs (53 % d. Th.) von dem 100 mg (0.21 mmol) in 5 ml Ethanol gelöst und in Gegenwart von 50 mg 10 % Pd/Aktivkohle 3 h bei Normaldruck hydriert

10

15

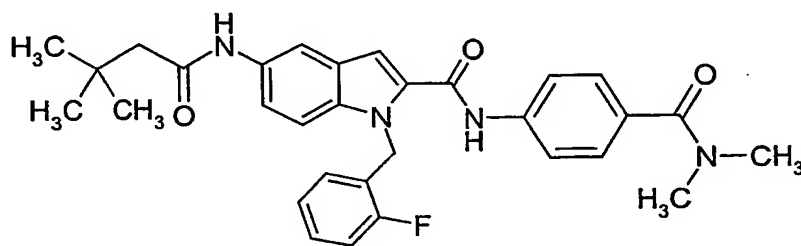
werden. Anschließend filtriert man die Lösung über Celite und wäscht den Filterkuchen gut mit Ethylacetat/Ethanol nach. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 101 mg (99 % d. Th.)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 0.91 (s, 9H), 1.53 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 5.90 (s, 2H), 6.59 (t, 1H), 7.06 (dt, 2H), 7.13-7.40 (m, 6H), 7.46 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 8.10 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 10.35 (s, 1H).

Beispiel 41

- 10 N-{4-[(Dimethylamino)carbonyl]phenyl}-5-[(3,3-dimethylbutanoyl)amino]-1-(2-fluorbenzyl)-1H-indol-2-carboxamid



- 15 200 mg (0.43 mmol) 5-[(3,3-Dimethylbutanoyl)amino]-1-(2-fluorbenzyl)-1H-indol-2-carbonsäure (Beispiel XXXIX) werden unter Argon in 2 ml DMF gelöst und mit 4 ml Pyridin versetzt. Zu dieser Lösung gibt man 489.2 mg (1.29 mmol) HATU zu und tropft anschließend langsam 140.8 mg (0.86 mmol) 4-Amino-N,N-dimethylbenzamid zu und rührt das Reaktionsgemisch bei RT über Nacht. Zur Aufarbeitung versetzt man mit Wasser
- 20 und extrahiert mehrmals mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Man erhält 47.4 mg (15 % d. Th.) des Produkts.

HPLC (SYA-HPPSK2): R_t = 4.69 min.

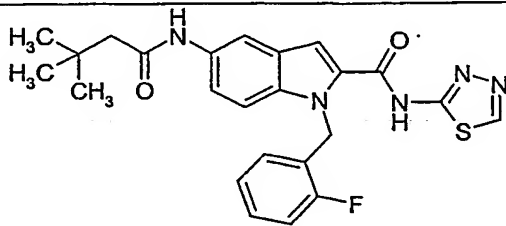
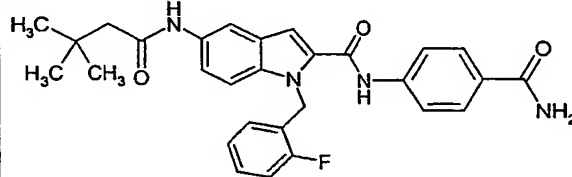
- 25 MS (ESIpos): m/z = 529 ($M+H$) $^+$.

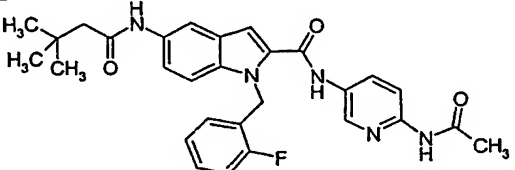
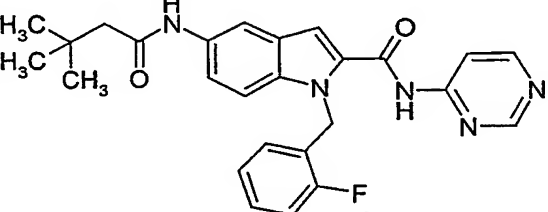
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.04 (s, 9H), 2.19 (s, 2H), 2.96 (s, 6H), 5.90 (s, 2H), 6.60 (t, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.25 (q, 1H), 7.27-7.50 (m, 3H), 7.79 (d, 2H), 7.81 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 10.51 (d, 1H).

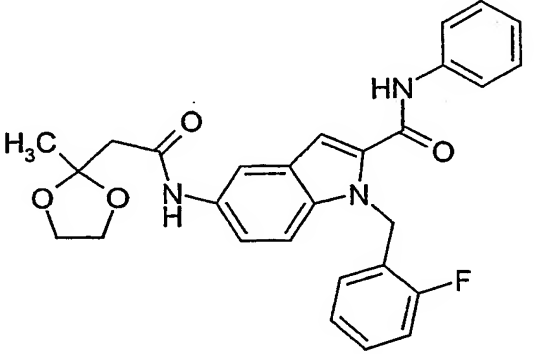
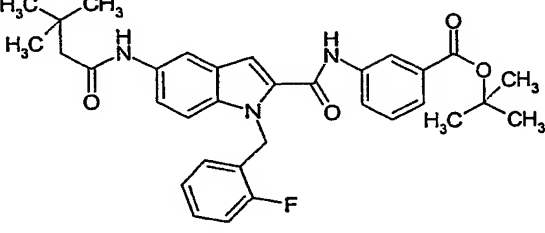
- 5 Die Herstellung der folgenden Verbindungen erfolgt analog zu der in Beispiel 26 und 41 beschriebenen Weise aus den entsprechenden Ausgangsmaterialien:

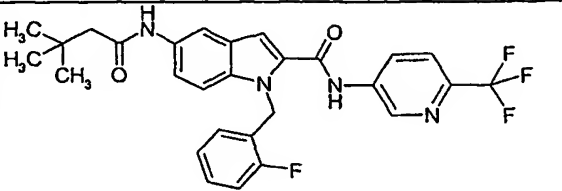
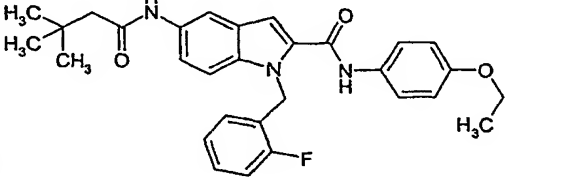
Beispiel	Struktur	Analytische Daten
42		<p>LC/MS (MHZ2P01): R_t = 4.68 min.</p> <p>MS (ESIpos): m/z = 501.4 $(\text{M}+\text{H})^+$.</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.04 (s, 9H), 2.19 (s, 2H), 2.86 (s, 6H), 5.90 (s, 2H), 6.70 (d, 2H), 7.00 (t, 1H), 7.20 (dt, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 8.05 (d, 1H), 9.69 (s, 1H), 10.06 (s, 1H).</p>
43		<p>LC/MS (SMKL-ZQ-2A-CC): R_t = 3.22 min.</p> <p>MS (ESIpos): m/z = 515.2 $(\text{M}+\text{H})^+$.</p>

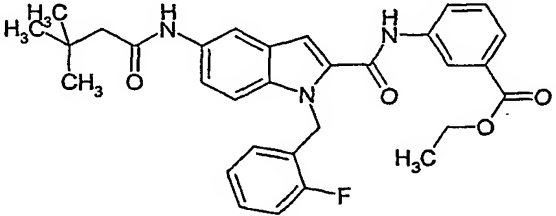
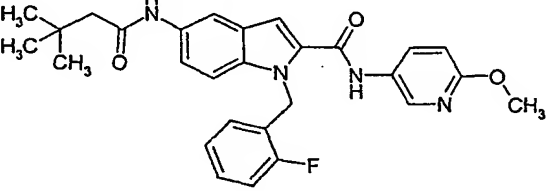
Beispiel	Struktur	Analytische Daten
44		<p>HPLC (SYA-HPPSK2): $R_t = 5.09$ min.</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.04$ (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 2.19 (s, 2H), 5.90 (s, 2H), 6.61 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.22 (dt, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.79 (s, 4H), 8.09 (d, 1H), 9.72 (s, 1H), 10.47 (s, 1H).</p>
45		<p>HPLC (SYA-HPPSK2): $R_t = 5.07$ min.</p> <p>MS (ESIpos): $m/z = 493.2$ ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 10.67$ (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.20 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.5-7.45 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.33-7.14 (m, 3H), 7.0 (dt, 1H), 5.89 (s, 2H), 2.19 (s, 2H), 1.04 (s, 9H).</p>

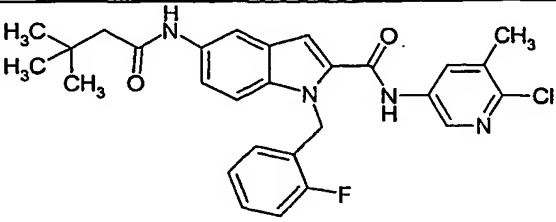
Beispiel	Struktur	Analytische Daten
46		HPLC (SYA-HPPSK2): R_t = 4.67 min. MS (ESIpos): m/z = 466.1 ($M+H$) ⁺ . ¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.04 (s, 9H), 2.20 (s, 2H), 5.93 (s, 2H), 6.55 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.23 (dt, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 13.07 (s, 1H).
47		HPLC (SYA-HPPSK2): R_t = 4.56 min. MS (ESIpos): m/z = 501.0 ($M+H$) ⁺ . ¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.04 (s, 9H), 2.20 (s, 2H), 5.90 (s, 2H), 6.62 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 7.22 (dt, 3H), 7.36 (dd, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.83 (q, 5H), 8.09 (d, 1H), 9.73 (s, 1H), 10.52 (s, 1H).

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
48		<p>HPLC (SYA-HPPSK2): R_t = 4.51 min.</p> <p>MS (ESIpos): m/z = 516.1 ($M+H$)⁺.</p> <p>¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.04 (s, 9H), 2.08 (s, 3H), 2.19 (s, 2H), 5.90 (s, 2H), 6.57 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 7.20-7.50 (m, 5H), 8.05 (d, 2H), 8.11 (d, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 10.48 (s, 1H).</p>
49		<p>MS (ESIpos): m/z = 460.0 ($M+H$)⁺.</p> <p>¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.04 (s, 9H), 2.19 (s, 2H), 5.90 (s, 2H), 6.56 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.10-7.29 (m, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.09 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 11.21 (s, 1H).</p>

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
50		<p>LC/MS (SMKL-ZQ-2A): $R_t = 3.43$ min.</p> <p>MS (ESIpos): $m/z = 488.3$ ($M+H$)⁺.</p> <p>¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.45$ (s, 3H), 2.62 (s, 2H), 3.92 (d, 4H), 5.90 (s, 2H), 6.60 (t, 1H), 6.96-7.41 (m, 8H), 7.46 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 8.10 (d, 1H), 9.77 (s, 1H), 10.37 (s, 1H).</p>
51		<p>LC/MS (Methode 2): $R_t = 4.82$ min.</p> <p>MS (ESIpos): $m/z = 558$ ($M+H$)⁺.</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.05$ (s, 9H), 1.56 (s, 9H), 2.19 (s, 2H), 5.90 (s, 2H), 6.60 (t, 1H), 7.02 (t, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.44 (m, 3H), 7.63 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 10.54 (s, 1H).</p>

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
52		<p>HPLC (SYA-HPPSK2): R_t = 5.01 min.</p> <p>MS (ESIpos): m/z = 526.9 (M+H)⁺.</p> <p>¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.04 (s, 9H), 2.20 (s, 2H), 5.90 (s, 2H), 6.62 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 7.16-7.29 (m, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.48 (t, 2H), 7.88 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.44 (dd, 1H), 9.04 (d, 1H), 9.74 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).</p>
53		<p>HPLC (SYA-HPPSK2): R_t = 5.06 min.</p> <p>MS (ESIpos): m/z = 502 (M+H)⁺.</p> <p>¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.04 (s, 9H), 1.31 (t, 3H), 2.19 (s, 2H), 3.99 (q, 2H), 5.89 (s, 2H), 6.60 (t, 1H), 6.88 (d, 2H), 7.0 (t, 1H), 7.14-7.28 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 8.06 (d, 1H), 9.70 (s, 1H), 10.20 (s, 1H).</p>

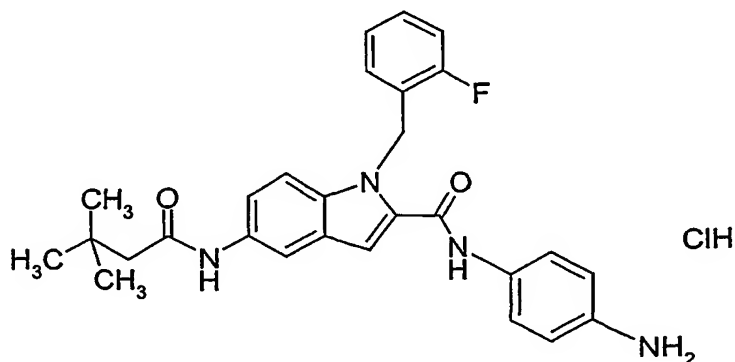
Beispiel	Struktur	Analytische Daten
54		<p>HPLC (Methode 1): $R_t = 5.376$ min.</p> <p>MS (ESIpos): $m/z = 530$ ($M+H$)⁺.</p> <p>¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.04$ (s, 9H), 1.33 (t, 3H), 2.19 (s, 2H), 4.33 (q, 2H), 5.92 (s, 2H), 6.61 (t, 1H), 7.0 (t, 1H), 7.15-7.40 (m, 3H), 7.49 (m, 3H), 7.68 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 9.70 (s, 1H), 10.58 (s, 1H).</p>
55		<p>HPLC (SYA-HPPSK2): $R_t = 4.71$ min.</p> <p>MS (ESIpos): $m/z = 488.9$ ($M+H$)⁺.</p> <p>¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.04$ (s, 9H), 2.19 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 5.89 (s, 2H), 6.61 (t, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.0 (t, 1H), 7.15-7.32 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 9.71 (s, 1H), 10.37 (s, 1H).</p>

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
56		<p>HPLC (SYA-HPPSK2): R_t = 5.14 min.</p> <p>MS (ESIpos): m/z = 507 ($M+H$)⁺.</p> <p>¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.04 (s, 9H), 2.14 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 5.89 (s, 2H), 6.59 (t, 1H), 7.0 (t, 1H), 7.13-7.29 (m, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 9.72 (s, 1H), 10.59 (s, 1H).</p>

Beispiel 57

N-(4-Aminophenyl)-5-[(3,3-dimethylbutanoyl)amino]-1-(2-fluorbenzyl)-1H-indol-2-carboxamid-Hydrochlorid

5



104 mg (0.18 mmol) tert-Butyl-4-({[5-[(3,3-dimethylbutanoyl)amino]-1-(2-fluorbenzyl)-1H-indol-2-yl]carbonyl}amino)phenylcarbamate (Beispiel XLV) werden in

jeweils 1 ml Dioxan und 1 ml konzentrierter Salzsäure aufgenommen und 1 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und die verbleibenden Kristalle abfiltriert und getrocknet. Man erhält 92.5 mg (75 %) des Produkts.

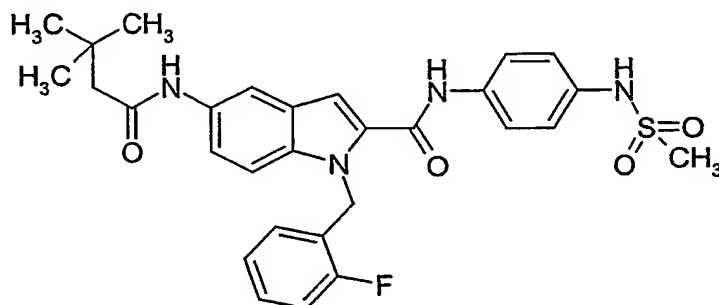
LC/MS (SMKL-ZQ-2): $R_t = 3.09$ min.

5 MS (ESIpos): $m/z = 473$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.04$ (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 2.19 (s, 2H), 5.90 (s, 2H), 6.56 (t, 1H), 7.00 (dt, 1H), 7.16-7.49 (m, 7H), 7.59 (d, 2H), 8.08 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 10.26 (s, 1H).

10 Beispiel 58

5-[(3,3-Dimethylbutyl)amino]-1-(2-fluorbenzyl)-N-{4-[(methanesulfonyl)amino]-phenyl}-1H-indol-2-carboxamid



15

22.5 mg (0.20 mmol) Methansulfonylchlorid werden in 1 ml Dichlormethan gelöst und mit 38.9 mg (0.49 mmol) Pyridin versetzt. Zu dieser Mischung tropft man eine Lösung aus 100 mg (0.20 mmol) N-(4-Aminophenyl)-5-[(3,3-dimethylbutyl)amino]-1-(2-fluorbenzyl)-1H-indol-2-carboxamid-Hydrochlorid (Beispiel 57) in 1 ml Dichlormethan und rührt das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT. Zur Aufarbeitung gibt man 22 ml eine molare Salzsäure zu und extrahiert mehrmals mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden jeweils einmal mit gesättigter Kupfersulfat-Lösung, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Anschließend werden sie über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 96.2 mg (73 %) des Produkts.

25

LC/MS (MHZ2P01): $R_t = 4.81$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 551 (M+H)^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.04$ (s, 9H), 2.19 (s, 2H), 2.94 (s, 3H), 5.89 (s, 2H), 6.58 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.14-7.29 (m, 4H), 7.34 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 8.09 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 10.35 (s, 1H).

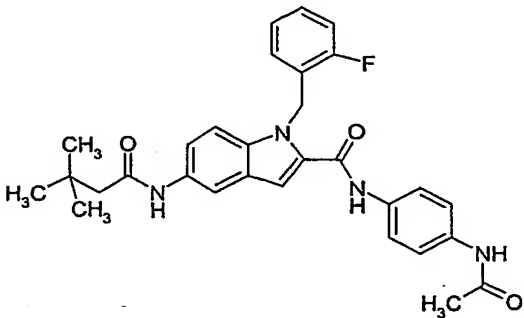
5

Die Herstellung der folgenden Verbindung erfolgt analog zu der in Beispiel 58 beschriebenen Weise:

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
59		<p>LC/MS (MHZ2Q01): $R_t = 4.91$ min.</p> <p>MS (ESIpos): $m/z = 593 (M+H)^+$.</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 0.83$ (t, 3H), 1.04 (s, 9H), 1.33 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 2.19 (s, 2H), 2.95 (m, 2H), 5.89 (s, 2H), 6.58 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.03-7.37 (m, 5H), 7.43 (d, 2H), 7.59 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 10.26 (s, 1H).</p>

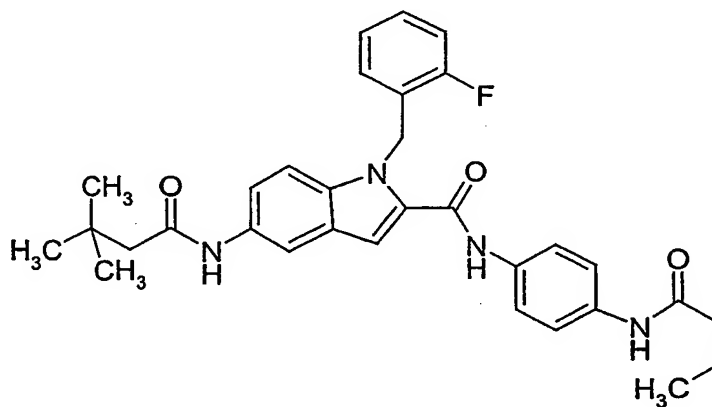
10

Die Herstellung der folgenden Verbindung erfolgt ausgehend von Beispiel 57 analog zu der in Beispiel 37 beschriebenen Weise:

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
60		<p>LC/MS (MHZ2Q01): $R_t = 4.45$ min.</p> <p>MS (ESIpos): $m/z = 515$ ($M+H$)⁺.</p> <p>¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.04$ (s, 9H), 2.02 (s, 3H), 2.19 (s, 2H), 6.00 (s, 2H), 6.58 (dt, 1H), 7.00 (dt, 1H), 7.11-7.48 (m, 5H), 7.52 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 8.09 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 10.31 (s, 1H).</p>

Beispiel 61

N-[4-(Butyrylamino)phenyl]-5-[(3,3-dimethylbutyl)amino]-1-(2-fluorbenzyl)-1H-indol-2-carboxamid



5

84 mg (0.14 mmol) Ethyl-2-({[4-({[5-[(3,3-dimethylbutanoyl)amino]-1-(2-fluorbenzyl)-1H-indol-2-yl]carbonyl}amino)phenyl]amino}carbonyl)butanoat (Beispiel XLVI) und 6.5 mg (0.27 mmol) Lithiumhydroxid werden in 0.5 ml Methanol und 0.5 ml THF aufgenommen und 30 min. auf 90°C erwärmt. Zur Aufarbeitung verdünnt man das erkaltete Reaktionsgemisch mit Ethylacetat und extrahiert jeweils einmal

10

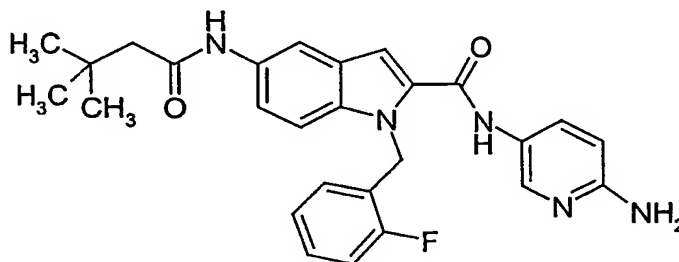
mit ein molarer Salzsäure und gesättigter Natriumchlorid-Lösung. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Diethylether/Dichlormethan ausgerührt und der erhaltene Feststoff abfiltriert. Das Rohprodukt wird mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Man erhält 4.9 mg (7 % d. Th.) des Produkts.

LC/MS (SMKL-ZQ-2A-CC): $R_t = 3.54$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 543.2$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 62

N-(6-Amino-3-pyridinyl)-5-[(3,3-dimethylbutanoyl)amino]-1-(2-fluorbenzyl)-1H-indol-2-carboxamid



107 mg (0.12 mmol) Di-(tert-butyl)-5-({[5-[(3,3-dimethylbutanoyl)amino]-1-(2-fluorbenzyl)-1H-indol-2-yl]carbonyl} amino)-2-pyridinylimiddicarbonat (Beispiel XLII) werden in 2 ml Dichlormethan/Trifluoressigsäure (1:1) suspendiert und über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mittels 1 molarer Natriumhydroxid-Lösung ein pH-Wert von 7-8 eingestellt. Man extrahiert mehrmals mit Ethylacetat, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat, filtriert und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das Rohprodukt wird mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Man erhält 48 mg (83 %) des Produkts.

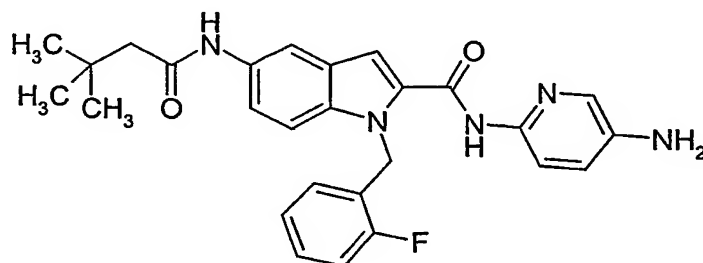
HPLC (SYA-HPPSK2): $R_t = 4.47$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 474.0$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.04$ (s, 9H), 2.19 (s, 2H), 5.81 (s, 2H), 5.89 (s, 2H), 6.43 (d, 1H), 6.56 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.12-7.48 (m, 5H), 7.65 (d, 1H), 8.12 (d, 2H), 9.74 (s, 1H), 10.10 (s, 1H).

Beispiel 63

N-(5-Amino-2-pyridinyl)-5-[(3,3-dimethylbutanoyl)amino]-1-(2-fluorbenzyl)-1H-indol-2-carboxamid



5

29 mg (0.05 mmol) Benzyl-6-({[5-[(3,3-dimethylbutanoyl)amino]-1-(2-fluorbenzyl)-1H-indol-2-yl]carbonyl}amino)-3-pyridinylcarbamate (Beispiel XLIII) werden mit 46.8 mg (0.19 mmol) Bromwasserstoff (33 %ige Lösung in Essigsäure) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Man erhält 6 mg (27 %) des Produkts.

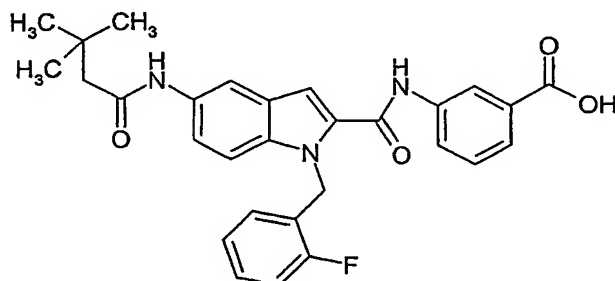
LC/MS (MHZ2P01): $R_t = 3.98$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 474.3$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.04$ (s, 9H), 2.19 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.91 (s, 2H), 6.52 (t, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.14-7.29 (m, 3H), 7.30 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 9.69 (s, 1H), 10.32 (s, 1H).

Beispiel 64

3-({[5-[(3,3-Dimethylbutanoyl)amino]-1-(2-fluorbenzyl)-1H-indol-2-yl]carbonyl}-amino)benzoesäure



20

Eine Lösung von 182 mg (0.32 mmol) der Verbindung aus Beispiel 51 in 1 ml Dichlormethan wird mit 0.3 ml Trifluoressigsäure versetzt. Man rührt 1 h bei RT und kondensiert unter vermindertem Druck ein.

Ausbeute: 163 mg (100 % d. Th.)

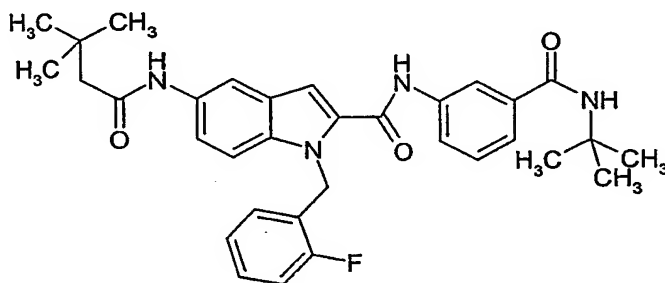
LC/MS (MHZ2P01): $R_t = 4.60$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 502$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.04$ (s, 9H), 2.19 (s, 2H), 5.90 (s, 2H), 6.62 (t, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.14-7.30 (m, 2H), 7.34 (dd, 1H), 7.44 (m, 3H), 7.65 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 10.48 (s, 1H).

Beispiel 65

N-{3-[(tert-Butylamino)carbonyl]phenyl}-5-[(3,3-dimethylbutanoyl)amino]-1-(2-fluorbenzyl)-1H-indol-2-carboxamid



Man legt 20 mg (0.04 mmol) der Verbindung aus Beispiel 64, 11.5 mg (0.06 mmol) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid x HCl und 2.5 mg (0.02 mmol) 4-Dimethylaminopyridin in 1 ml Dichlormethan vor. Dazu wird 3.5 mg (0.05 mmol) tert-Butylamin zugegeben und über Nacht bei RT nachgerührt. Das Gemisch wird zur Aufarbeitung mit wässriger Salzsäure und Dichlormethan verdünnt und extrahiert. Die organische Phase wird mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum getrocknet. Reinigung erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel.

Ausbeute: 10 mg (45 % d. Th.)

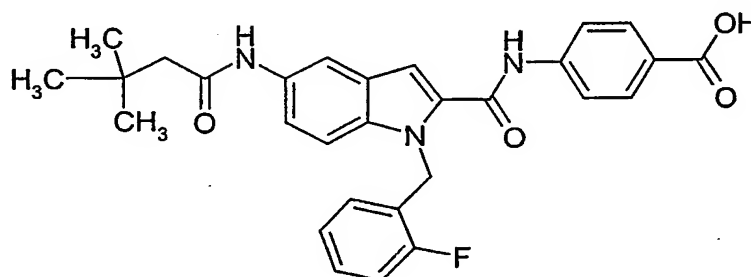
LC/MS (Methode 2): $R_t = 3.82$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 557$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.04$ (s, 9H), 1.41 (s, 9H), 2.20 (s, 2H), 5.91 (s, 2H), 6.60 (t, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.40 (m, 4H), 7.62 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.09 (d, 2H), 9.71 (s, 1H), 10.41 (s, 1H).

Beispiel 66

4-({[5-[(3,3-Dimethylbutanoyl)amino]-1-(2-fluorbenzyl)-1H-indol-2-yl]carbonyl}-amino)benzoesäure

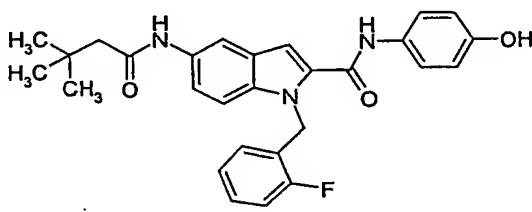


Zu einer Suspension von 1.0 g (0.8 mmol) der Substanz aus Beispiel XLI in 21 ml Pyridin/DMF (2:1) gibt man 912.6 mg (2.4 mmol) HATU und 1.24 g (6.4 mmol) tert-Butyl-4-aminobenzoat zu und schüttelt das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT. Das Harz wird abgesaugt und mit DMF, Ethanol (30 %), Wasser, DMF, Methanol und Dichlormethan. Zur Abspaltung des Polymers suspendiert man das gebundene Produkt in Dichlormethan/Trifluoressigsäure (1:1) und schüttelt 30 min. bei RT. Das freie Polymer wird abgesaugt, mit Dichlormethan gewaschen und das Filtrat im Vakuum von Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird chromatographisch über Kieselgel aufgereinigt (Eluent: Dichlormethan/Methanol 5:1). Man erhält 127 mg (32 % d. Th.) des Produkts.

LC/MS (MHZ2P): $R_t = 4.39$ min.

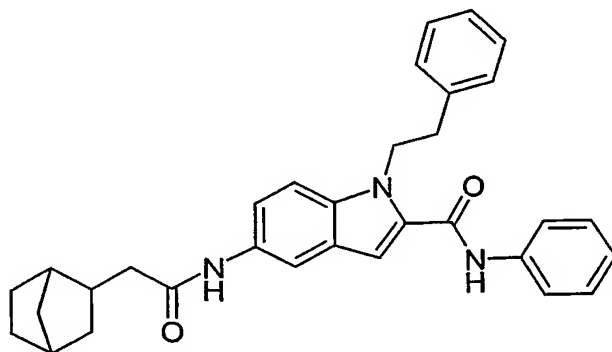
MS (ESIpos): $m/z = 502.3$ ($M+H$)⁺.

Die Herstellung der folgenden Verbindung erfolgt analog zu der in Beispiel 66 beschriebenen Weise:

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
67		<p>LC/MS (MHZ2P01): $R_t = 4.86$ min.</p> <p>MS (ESIpos): $m/z = 474.3$ (M+H)⁺.</p> <p>¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.04$ (s, 9H), 2.19 (s, 2H), 5.89 (s, 2H), 6.59 (t, 1H), 6.71 (d, 2H), 7.00 (t, 1H), 7.18-7.38 (m, 4H), 7.40 (s, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 9.22 (br s, 1H), 6.70 (s, 1H), 10.11 (s, 1H).</p>

Beispiel 68

5-[(Bicyclo[2.2.1]hept-2-ylacetyl)amino]-N-phenyl-1-(2-phenylethyl)-1H-indol-2-carboxamid



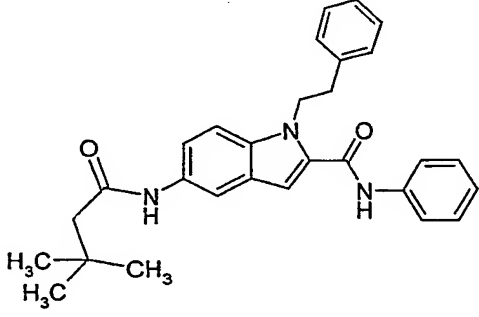
78 mg (0.22 mmol) 5-Amino-N-phenyl-1-(2-phenylethyl)-1H-indol-2-carboxamid (Beispiel 1I) werden in 2 ml THF unter Argon gelöst und mit 24.4 mg (0.24 mmol) Triethylamin versetzt. Die Lösung wird auf 0°C gekühlt und tropfenweise mit einer Lösung aus 37.9 mg (0.22 mmol) Bicyclo[2.2.1]hept-2-ylacetylchlorid in 0.2 ml THF

versetzt. Nachdem das Reaktionsgemisch 2 h bei RT nachgerührt wurde verdünnt man es mit 1 molarer Salzsäure und extrahiert mehrmals mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung und einmal mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Der nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhaltene Rückstand wird chromatographisch über Kieselgel aufgereinigt (Eluent: Dichlormethan/Ethylacetat). Man gewinnt 31.5 mg (29 % d. Th.) des Produkts.

LC/MS (MHZ2P): $R_t = 5.17$ min.

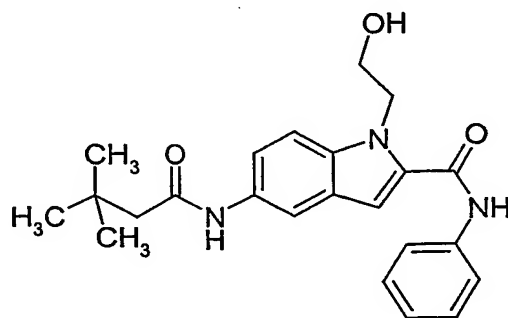
MS (ESIpos): $m/z = 492$ (M+H)⁺.

Die Herstellung der folgenden Verbindung erfolgt analog zu der in Beispiel 68 beschriebenen Weise aus dem Ausgangsmaterial aus Beispiel LI:

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
69		LC/MS (MHZ2P): $R_t = 4.95$ min. MS (ESIpos): $m/z = 454.4$ (M+H) ⁺ .

Beispiel 70

5-[(3,3-Dimethylbutanoyl)amino]-1-(2-hydroxyethyl)-N-phenyl-1H-indol-2-carboxamid



50 mg (0.12 mmol) der Verbindung aus Beispiel LV werden in 5 ml Methanol gelöst. Dazu gibt man portionsweise und über mehrere Stunden verteilt insgesamt 77.4 mg (2.05 mmol) Natriumborhydrid bei RT zu. Man rührt bei dieser Temperatur über Nacht und verdünnt das Reaktionsgemisch dann mit einer molarer Salzsäure und extrahiert mehrmals mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 38 mg (84 % d. Th.) des Produkts.

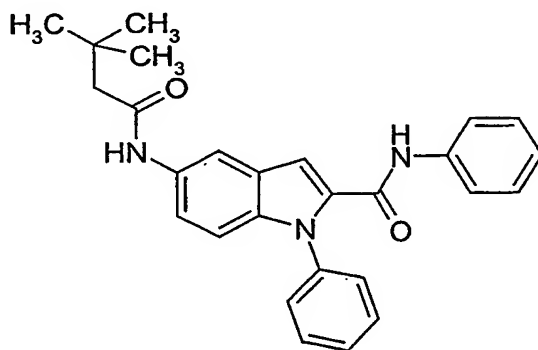
LC/MS (MHZ2P01): $R_t = 4.14$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 394.3$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.04$ (s, 9H), 2.19 (s, 2H), 3.69 (q, 2H), 4.57 (t, 2H), 4.88 (t, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.25-7.63 (m, 4H), 7.77 (d, 2H), 8.06 (d, 1H), 9.72 (s, 1H), 10.32 (s, 1H).

Beispiel 71

5-[(3,3-Dimethylbutanoyl)amino]-N,1-diphenyl-1H-indol-2-carboxamid



Zu einer Lösung aus 27 mg (0.08 mmol) 5-[(3,3-Dimethylbutanoyl)amino]-1-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure (Beispiel LIX), 4.7 mg (0.09 mmol) DMAP und 22.2 mg (0.12 mmol) EDC in 2 ml Dichlormethan gibt man 7.9 mg (0.09 mmol) Anilin zu und rührt für 3h bei RT. Zur Aufarbeitung gibt man eine molare Salzsäure zu und extrahiert mehrmals mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Nachdem man das Lösungsmittel im Vakuum entfernt hat, erhält man 35 mg (99 % d. Th.) des Produkts.

- 122 -

LC/MS (MHZ2Q01): $R_t = 4.85$ min.MS (ESIpos): $m/z = 426.4$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.04$ (s, 9H), 2.20 (s, 2H), 7.05-7.15 (m, 2H),
 7.29-7.41 (m, 6H), 7.44-7.60 (m, 3H), 7.65 (d, 2H), 8.15 (d, 1H), 9.79 (s, 1H), 10.43
 (s, 1H).

5

Die Herstellung der folgenden Verbindung erfolgt analog zu der in Herstellungs-
 beispiel 57 beschriebenen Weise:

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
72		<p>LC/MS (MHZ2Q01): $R_t = 3.78$ min.</p> <p>MS (ESIpos): $m/z = 441.4$ ($M+H$)⁺.</p> <p>¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.04$ (s, 9H), 2.20 (s, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.22 (d, 3H), 7.29-7.56 (m, 8H), 7.73 (d, 2H), 8.17 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 10.57 (s, 1H).</p>

10

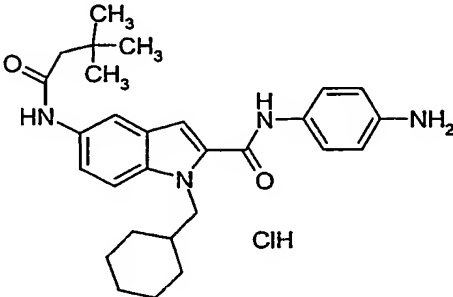
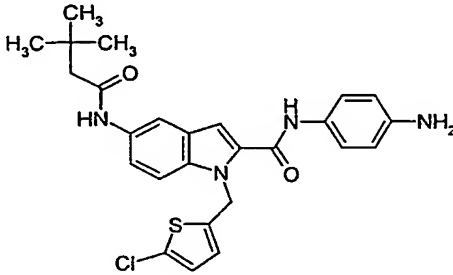
Die Herstellung der folgenden Verbindungen erfolgt analog zu der in Beispiel 26 und 41 beschriebenen Weise aus den entsprechenden Ausgangsmaterialien:

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
73		<p>LC/MS (MHZ2P01): $R_t = 5.19$ min.</p> <p>MS (ESIpos): $m/z = 508 (M+H)^+$.</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.04$ (s, 9H), 2.19 (s, 2H), 6.04 (s, 2H), 6.21 (m, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.17-7.56 (m, 8H), 7.69 (d, 2H), 7.79 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 10.38 (s, 1H).</p>
74		<p>LC/MS (MHZ2P01): $R_t = 5.47$ min.</p> <p>MS (ESIpos): $m/z = 446.4 (M+H)^+$.</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 0.98$-1.13 (m, 13H), 1.32-1.49 (m, 2H), 1.50-1.69 (m, 3H), 2.19 (s, 2H), 4.43 (d, 2H), 7.10 (t, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.31-7.42 (m, 3H), 7.52 (d, 1H), 7.76 (d, 2H), 8.02 (d, 1H), 9.72 (s, 1H), 10.32 (s, 1H).</p>

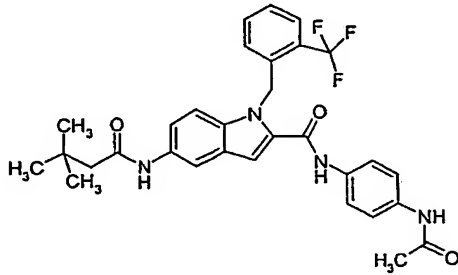
Beispiel	Struktur	Analytische Daten
75		<p>LC/MS (SMKL-ZQ-2A): $R_t = 3.53$ min.</p> <p>MS (ESIpos): $m/z = 461.1$ ($M+H$)⁺.</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.04$ (s, 9H), 2.19 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 5.76 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.35 (t, 4H), 7.57 (d, 1H), 7.76 (d, 2H), 8.03 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 10.36 (s, 1H).</p>

Die Herstellung der folgenden Verbindungen erfolgt analog zu der in Beispiel XXXV beschriebenen Weise:

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
76		<p>LC/MS (MHZ2P01): $R_t = 5.19$ min.</p> <p>MS (ESIpos): $m/z = 508$ ($M+H$)⁺.</p> <p>¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.04$ (s, 9H), 2.20 (s, 2H), 6.03 (s, 2H), 6.13-6.28 (m, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.19-7.47 (m, 4H), 7.50 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.75-7.85 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 10.43 (s, 1H).</p>

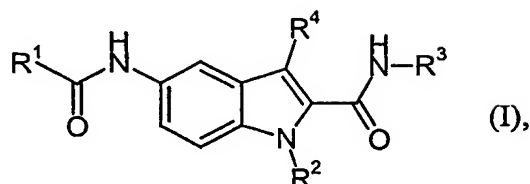
Beispiel	Struktur	Analytische Daten
77		<p>LC/MS (MHZ2P01): $R_t = 4.40$ min.</p> <p>MS (ESIpos): $m/z = 461.4$ $(M+H)^+$.</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.04 (s, 14H), 1.42 (br d, 2H), 1.51-1.73 (m, 4H), 3.88 (br s, 2H), 4.45 (d, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.35 (d, 4H), 7.53 (d, 1H), 7.87 (d, 2H), 8.05 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 10.50 (s, 1H).</p>
78		<p>LC/MS (SMKL-ZQ-2A): $R_t = 3.09$ min.</p> <p>MS (ESIpos): $m/z = 495.1$ $(M+H)^+$.</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.04 (s, 9H), 2.19 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 5.89 (s, 2H), 6.56 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.37 (t, 3H), 7.65 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 10.00 (s, 1H).</p>

Die Herstellung der folgenden Verbindung erfolgt analog zu der in Beispiel 37 beschriebenen Weise:

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
79		LC/MS (SMKL-ZQ-2A): $R_t = 3.60$ min. MS (ESIpos): $m/z = 565 (M+H)^+$. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.04 (s, 9H), 2.01 (s, 3H), 2.19 (s, 2H), 6.03 (s, 2H), 6.19 (d, 1H), 7.27 (q, 4H), 7.39-7.63 (m, 5H), 7.78 (t, 1H), 8.16 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 10.31 (s, 1H).

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I)



in welcher

 R^1 für (C_5-C_{15}) -Alkyl, (C_5-C_{15}) -Alkenyl oder $(CH_2)_nG$ steht,

worin

 G für Cycloalkyl oder für einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus mit einem oder zwei Sauerstoffatomen steht, n für 0 bis 4 steht und

Alkyl, Alkenyl und G gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Amino, Alkylamino, Alkylcarbonylamino und Alkylaminocarbonyl, substituiert sind,

 R^2 für (C_1-C_8) -Alkyl, $(CH_2)_m$ Cycloalkyl, $(CH_2)_m$ Heterocyclyl, $(CH_2)_m$ Aryl oder $(CH_2)_m$ Heteroaryl steht,

worin

m für 0 bis 4 steht und

Alkyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxycarbonyl, Amino, Alkylamino, Alkylcarbonylamino, Alkylaminocarbonyl, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino, substituiert sind,

R^3 für $(CH_2)_o$ Cycloalkyl, $(CH_2)_o$ Heterocyclyl, $(CH_2)_o$ Aryl oder $(CH_2)_o$ Heteroaryl steht,

worin

o für 0 bis 4 steht und

Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Amino, Alkylamino, Alkylcarbonylamino, Alkylaminocarbonyl, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino, substituiert sind,

R^4 für Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl, $(CH_2)_p$ Cycloalkyl, $(CH_2)_p$ Heterocyclyl, $(CH_2)_p$ Aryl oder $(CH_2)_p$ Heteroaryl steht,

worin

p für 0 bis 4 steht und

Alkyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Amino, Alkylamino, Alkylcarbonylamino, Alkylaminocarbonyl Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino, substituiert sind,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

2. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1

in welcher

R^1 für (C_5-C_{15}) -Alkyl oder $(CH_2)_n$ Cycloalkyl steht,

worin

n für 0 bis 4 steht und

Alkyl und Cycloalkyl gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbonylamino und Alkylaminocarbonyl, substituiert sind,

R^2 für (C_1-C_8) -Alkyl, $(CH_2)_m$ Cycloalkyl, $(CH_2)_m$ Heterocyclyl, $(CH_2)_m$ Aryl oder $(CH_2)_m$ Heteroaryl steht,

worin

m für 0 bis 4 steht und

5 Alkyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls
durch 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausge-
wählt aus der Gruppe von Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl,
Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio,
10 Alkoxycarbonyl, Amino, Alkylamino, Alkylcarbonylamino,
Alkylaminocarbonyl, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonyl-
amino, substituiert sind,

R^3 für $(CH_2)_o$ Cycloalkyl, $(CH_2)_o$ Heterocyclyl, $(CH_2)_o$ Aryl oder
 $(CH_2)_o$ Heteroaryl steht,

15

worin

o für 0 bis 4 steht und

20 Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls durch 1
bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus
der Gruppe von Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluor-
methoxy, Cyano, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Hydroxy-
carbonyl, Alkoxycarbonyl, Amino, Alkylamino, Alkyl-
25 carbonylamino, Alkylaminocarbonyl Alkylaminosulfonyl und
Alkylsulfonylamino, substituiert sind,

R^4 für Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl, $(CH_2)_p$ Cycloalkyl, $(CH_2)_p$ Hetero-
cyclyl, $(CH_2)_p$ Aryl oder $(CH_2)_p$ Heteroaryl steht,

30

worin

p für 0 bis 4 steht und

Alkyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls
durch 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausge-
wählt aus der Gruppe von Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl,
Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio,
Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Amino, Alkylamino,
Alkylcarbonylamino, Alkylaminocarbonyl Alkylaminosulfonyl
und Alkylsulfonylamino, substituiert sind,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

3. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1,

in welcher

R¹ für Neopentyl, (Bicyclo[2.2.1]heptyl)methyl, Cyclohexylmethyl,
Cyclobutylmethyl, Cyclopentylmethyl, 2,2-Dimethyl-1-butyl, 2-Ethyl-
2-methyl-1-butyl, (1-Methylcyclopentyl)methyl, 1-Methylcyclohexyl,
4-Hydroxy-2,2-dimethyl-1-butyl oder 2,2-Dimethyl-1-but-3-enyl
steht,

R² für (C₁-C₄)-Alkyl, das durch Hydroxy oder Fluor substituiert sein
kann oder für Benzyl, das gegebenenfalls durch 1 oder 2 Substituen-
ten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Fluor,
Chlor, Brom, Methyl und Trifluormethyl substituiert ist, steht,

R³ für Phenyl, Pyridyl oder Pyrimidyl steht, die ihrerseits gegebenenfalls
durch einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe von Fluor,
Chlor, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy,

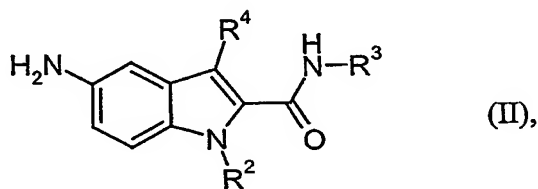
Isopropoxy, Amino, Hydroxy, Hydroxycarbonyl, (C₁-C₃)-Alkyl-carbonylamino und Mono-(C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl substituiert sind,

5 R⁴ für Wasserstoff steht

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

10 4. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man entweder

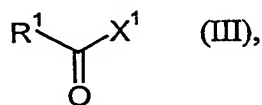
[A] Verbindungen der Formel (II)



15 in welcher

R², R³ und R⁴ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen,

20 mit Verbindungen der Formel (III)



in welcher

25

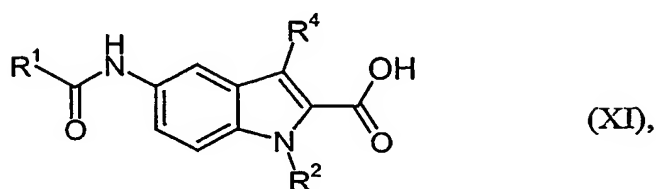
R¹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist und

X^1 für Halogen oder Hydroxy steht,

oder

5

[B] Verbindungen der Formel (XI)



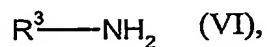
10

in welcher

R^1 , R^2 und R^4 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Verbindungen der Formel (VI)

15



in welcher

20

R^3 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist,

umsetzt.

5. Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Prophylaxe
25 und/oder Behandlung von Erkrankungen.

6. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, und mindestens einen weiteren Hilfsstoff.
7. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I), wie in
5 Anspruch 1 definiert, und mindestens einen weiteren Wirkstoff.
8. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen.
- 10 9. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Herzinfarkt, Angina pectoris und Herzinsuffizienz.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/10349

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/404 A61K31/4439 A61K31/4245 A61K31/506 A61K31/4178
C07D209/42 C07D401/12 C07D405/12 C07D417/12 C07D403/12
C07D417/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 33800 A (HOECHST MARION ROUSSEL DEUTSCHAND GMBH (DE)) 8 July 1999 (1999-07-08) cited in the application examples 73,151 claims 1-3,6-9,11,12,15,16	1-9
A	WO 94 14434 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP (US)) 7 July 1994 (1994-07-07) cited in the application page 4, line 6 - line 7 claim 1 -/-	1-9

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 November 2002

Date of mailing of the international search report

18/11/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cortés, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/10349

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97 32874 A (ROUSSEL UCLAF (FR)) 12 September 1997 (1997-09-12) page 20, line 6 - line 17 examples 1-6, 8, 15-19, 24-27 page 55 -page 57 claim 1 ----	1-9
A	WO 98 52925 A (SCRIPPS RESEARCH INST (US)) 26 November 1998 (1998-11-26) claim 1 ----	1-7
A	EP 0 563 475 A (IMMUNOGEN INC (US)) 6 October 1993 (1993-10-06) Anspruch 1, Formel (F-3) -----	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/10349

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9933800	A	08-07-1999	AU 743881 B2	07-02-2002
			AU 2052899 A	19-07-1999
			BR 9814340 A	03-10-2000
			CA 2316172 A1	08-07-1999
			CN 1283186 T	07-02-2001
			WO 9933800 A1	08-07-1999
			EP 1042287 A1	11-10-2000
			HU 0100723 A2	28-08-2001
			JP 2001527066 T	25-12-2001
			NO 20003057 A	18-08-2000
			NZ 505370 A	28-06-2002
			PL 341400 A1	09-04-2001
			TR 200001954 T2	21-12-2000
			US 6337344 B1	08-01-2002
			ZA 9811759 A	28-07-1999
WO 9414434	A	07-07-1994	AU 5873594 A	19-07-1994
			CN 1096513 A	21-12-1994
			EP 0676959 A1	18-10-1995
			JP 8504826 T	28-05-1996
			MX 9400071 A1	29-07-1994
			WO 9414434 A1	07-07-1994
			ZA 9309516 A	06-06-1994
WO 9732874	A	12-09-1997	FR 2745571 A1	05-09-1997
			AU 724686 B2	28-09-2000
			AU 1930697 A	22-09-1997
			BR 9707931 A	27-07-1999
			CA 2248187 A1	12-09-1997
			CN 1218467 A	02-06-1999
			EP 0888341 A1	07-01-1999
			WO 9732874 A1	12-09-1997
			JP 2000507220 T	13-06-2000
			NO 984047 A	03-11-1998
			PL 328699 A1	15-02-1999
			TR 9801756 T2	21-12-1998
			US 6136842 A	24-10-2000
WO 9852925	A	26-11-1998	AU 7692798 A	11-12-1998
			EP 0983248 A1	08-03-2000
			JP 2002503228 T	29-01-2002
			NZ 500789 A	31-05-2002
			WO 9852925 A1	26-11-1998
			US 6281354 B1	28-08-2001
EP 0563475	A	06-10-1993	CA 2076465 A1	26-09-1993
			DE 69231123 D1	06-07-2000
			DE 69231123 T2	15-02-2001
			DK 563475 T3	18-09-2000
			EP 0563475 A1	06-10-1993
			ES 2149768 T3	16-11-2000
			HK 1014674 A1	02-02-2001
			JP 6056697 A	01-03-1994
			US 5475092 A	12-12-1995
			US 5846545 A	08-12-1998
			US 5585499 A	17-12-1996

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/10349

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/404 A61K31/4439 A61K31/4245 A61K31/506 A61K31/4178
C07D209/42 C07D401/12 C07D405/12 C07D417/12 C07D403/12
C07D417/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 99 33800 A (HOECHST MARION ROUSSEL DEUTSCHLAND GMBH (DE)) 8. Juli 1999 (1999-07-08) in der Anmeldung erwähnt Beispiele 73,151 Ansprüche 1-3,6-9,11,12,15,16	1-9
A	WO 94 14434 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP (US)) 7. Juli 1994 (1994-07-07) in der Anmeldung erwähnt Seite 4, Zeile 6 - Zeile 7 Anspruch 1	1-9

-/--

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. November 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

18/11/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax. (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Cortés, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/10349

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 97 32874 A (ROUSSEL UCLAF (FR)) 12. September 1997 (1997-09-12) Seite 20, Zeile 6 - Zeile 17 Beispiele 1-6,8,15-19,24-27 Seite 55 -Seite 57 Anspruch 1 -----	1-9
A	WO 98 52925 A (SCRIPPS RESEARCH INST (US)) 26. November 1998 (1998-11-26) Anspruch 1 -----	1-7
A	EP 0 563 475 A (IMMUNOGEN INC (US)) 6. Oktober 1993 (1993-10-06) Anspruch 1, Formel (F-3) -----	1-7

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/10349

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9933800 A	08-07-1999	AU 743881 B2	07-02-2002
		AU 2052899 A	19-07-1999
		BR 9814340 A	03-10-2000
		CA 2316172 A1	08-07-1999
		CN 1283186 T	07-02-2001
		WO 9933800 A1	08-07-1999
		EP 1042287 A1	11-10-2000
		HU 0100723 A2	28-08-2001
		JP 2001527066 T	25-12-2001
		NO 20003057 A	18-08-2000
		NZ 505370 A	28-06-2002
		PL 341400 A1	09-04-2001
		TR 200001954 T2	21-12-2000
		US 6337344 B1	08-01-2002
		ZA 9811759 A	28-07-1999
WO 9414434 A	07-07-1994	AU 5873594 A	19-07-1994
		CN 1096513 A	21-12-1994
		EP 0676959 A1	18-10-1995
		JP 8504826 T	28-05-1996
		MX 9400071 A1	29-07-1994
		WO 9414434 A1	07-07-1994
		ZA 9309516 A	06-06-1994
WO 9732874 A	12-09-1997	FR 2745571 A1	05-09-1997
		AU 724686 B2	28-09-2000
		AU 1930697 A	22-09-1997
		BR 9707931 A	27-07-1999
		CA 2248187 A1	12-09-1997
		CN 1218467 A	02-06-1999
		EP 0888341 A1	07-01-1999
		WO 9732874 A1	12-09-1997
		JP 2000507220 T	13-06-2000
		NO 984047 A	03-11-1998
		PL 328699 A1	15-02-1999
		TR 9801756 T2	21-12-1998
		US 6136842 A	24-10-2000
WO 9852925 A	26-11-1998	AU 7692798 A	11-12-1998
		EP 0983248 A1	08-03-2000
		JP 2002503228 T	29-01-2002
		NZ 500789 A	31-05-2002
		WO 9852925 A1	26-11-1998
		US 6281354 B1	28-08-2001
EP 0563475 A	06-10-1993	CA 2076465 A1	26-09-1993
		DE 69231123 D1	06-07-2000
		DE 69231123 T2	15-02-2001
		DK 563475 T3	18-09-2000
		EP 0563475 A1	06-10-1993
		ES 2149768 T3	16-11-2000
		HK 1014674 A1	02-02-2001
		JP 6056697 A	01-03-1994
		US 5475092 A	12-12-1995
		US 5846545 A	08-12-1998
		US 5585499 A	17-12-1996

App. No. 10/848,743
 Filed: May 19, 2004
 Inventor: NAZARE, et al.
 Docket No. DEAV2003/0035US NP
PRIOR ART